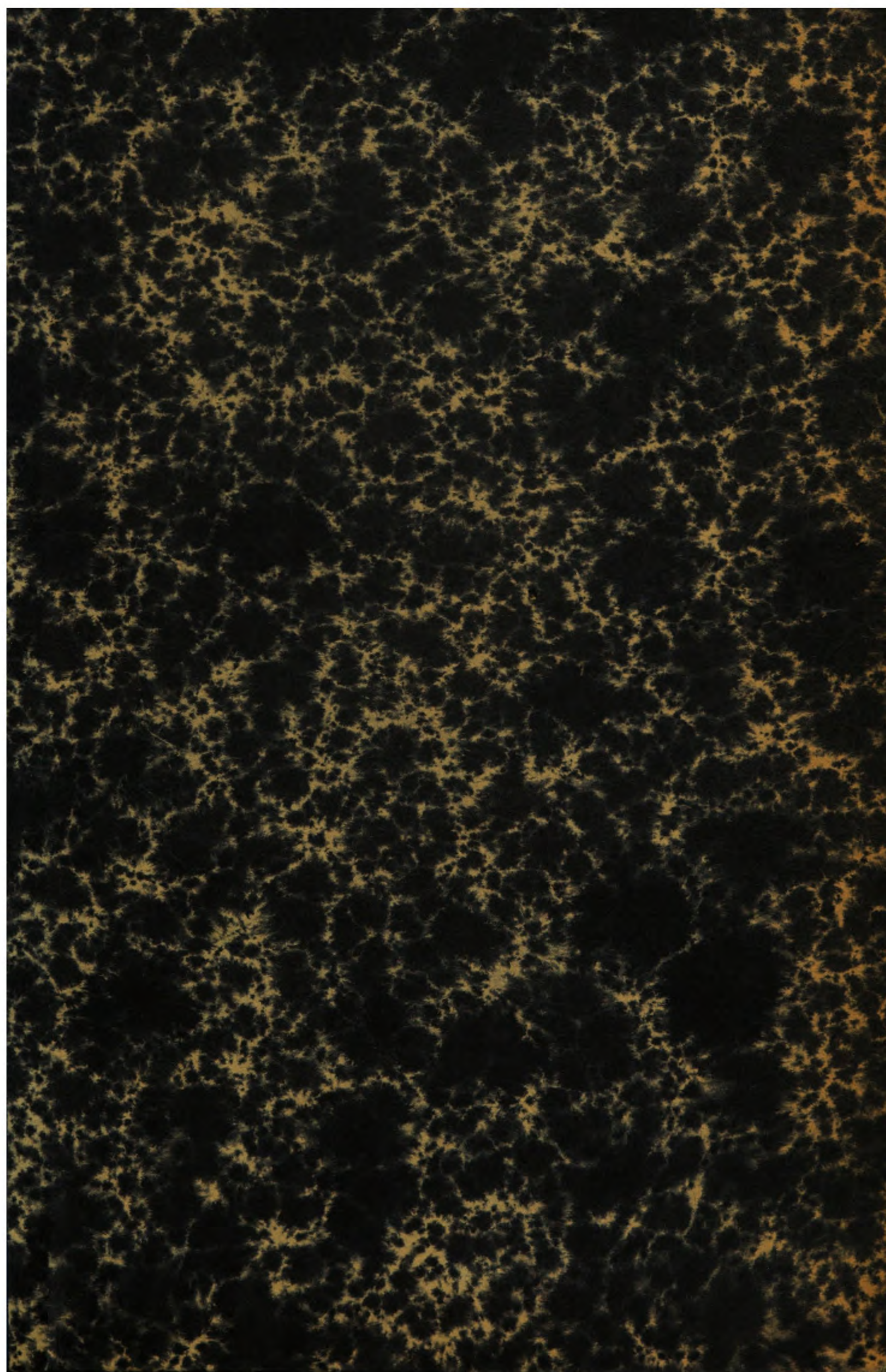
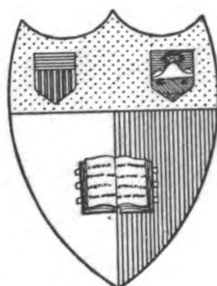
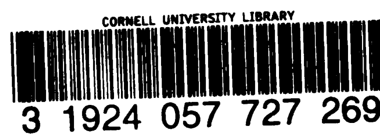



ANNEX
LIBRARY
B



...ows when this volume was taken



ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN
PROF. EMER. DER INNEREN MEDIZIN
IN BADEN-BADEN

UND

Dr. W. STRAUB
PROF. DER PHARMAKOLOGIE
IN FREIBURG I. BR.

Dreiundneunzigster Band

(Mit 15 Abbildungen und 38 Kurven)



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1922

Inhalt des 93. Bandes.



I.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich.
(Direktor: Prof. Dr. Cloetta.)

Isolierte Plethysmographie beider Herzkammern.

Von
Dr. med. P. Wolfer.

(Mit 5 Abbildungen und 12 Kurven.)

Die folgenden Untersuchungen stellen sich die Aufgabe, auf experimentellem Wege ein isoliertes Plethysmogramm des rechten und linken Ventrikels zu erhalten und dessen Veränderung und Beeinflussung unter pharmakologischen und pathologischen Bedingungen zu studieren. Die Lösung dieser Frage dürfte nicht nur für die Pharmakologie des Herzens und des großen Kreislaufs, sondern auch für die des kleinen Kreislaufs eine spezielle Bedeutung haben, wie die Resultate zeigen werden. In der Literatur fand ich keine diesbezüglichen Angaben und Arbeiten vor, ich arbeitete deshalb eine eigene Methode aus, welche erlaubt ein isoliertes Volumbild des rechten und linken Ventrikels zu gewinnen. Da alle bekannten Methoden, welche ausgearbeitet sind um volumetrische Größenbestimmungen des Herzens in toto zu erhalten, für unsere Frage nicht in Betracht fallen und auch im Prinzip andere Wege einschlagen, gehe ich nicht weiter auf sie ein und berühre sie nur insoweit als sie für Kontrollen und Ergänzungen nötig sind. Ich gehe deshalb gleich in medias res; vorwegnehmen will ich, daß die Resultate der Methode mit dieser Arbeit nicht erschöpft sind; ich beabsichtige daher, diese Untersuchungen auch in anderer Hinsicht weiter zu führen.

Folgende Überlegungen waren zur Lösung dieser Frage ausschlaggebend. Eine Volumkurve einer Herzkammer, wie wir sie bei den üblichen Plethysmogrammkurven des Herzens zu sehen gewohnt sind, läßt sich nicht erhalten, da eine Trennung der Kammern und

ihr isoliertes Einschließen in einen Plethysmographen sich in vivo nicht durchführen läßt. Mit Hilfe einer gleich zu schildernden Methode ist es aber möglich, sowohl ein Volumbild als auch ein Aktionsbild beider Kammern getrennt zu erhalten und vergleichend zu messen.

Die Schilderung der Methode, die sich nach langen Vorversuchen als aussichtsreich erwies, erfolgt etwas eingehender, da ich der Kritik wegen Einzelheiten nicht übergehen möchte.

Die Versuche wurden sämtlich an Kaninchen in Urethannarkose ausgeführt; je nach Notwendigkeit wurde diese durch geringe Äthermengen unterstützt. Zuerst wurde die Blutdruckkanüle (Magn. sulf. 20 %) eingeführt und die Carotiskurve mit dem Hg-Manometer geschrieben. Dann wurde tracheotomiert und ständig Sauerstoff aus der Bombe zugeführt. Nun wurden die Rippen nach doppelter Unterbindung samt dem Sternum abgetragen, so daß der Thorax breit eröffnet und das Herz in situ vor dem Experimentator lag. Der Herzbeutel bleibt intakt. Die ganze Operation geht rasch und mit geringer Blutung vor sich, eine zu starke Abkühlung wird durch Einwickeln des Abdomens in einen Thermostaten vermieden.

Nun wurde die zur Aufzeichnung konstruierte Apparatur ans Herz gelegt und sorgfältigst adaptiert. Diese zeigt folgende Beschaffenheit: Am rechten und linken Ventrikel liegen durch leichte Krümmung adaptierte Aluminiumplättchen, welche als Stäbchen nach oben gehen und dort an einem Gelenk frei beweglich aufgehängt sind, wobei das seitliche Ausweichen durch eine Führung verhindert ist. Die Stäbchen zeigen in genau gleicher Höhe eine Reihe von Bohrlöchern, an welchen Fäden befestigt werden. Diese Fäden werden über Rollen so geführt, daß sie am Kymographion mittels Hebeln die Ausschläge, welche die Herzbewegung auf die Aluminiumplättchen überträgt, registrieren. Die Hauptsache ist, daß der fixe Drehpunkt der beiden Aluminiumstäbchen genau über der Kammerscheidewand liegt und zwar in einer Höhe von etwa 10 cm. Dadurch wird erreicht, daß die beiden Stäbchen auf die beiden Ventrikel einen Druck ausüben, der lediglich ihrem Bestreben entspricht, in senkrechte Lage zu kommen — wobei allerdings die Kapillarkraft noch eine gewisse Rolle spielt —, so daß sie bei minimalem Druck jeder Bewegung der Ventrikel folgen. Durch die genau ausbalanzierten Aluminiumschreibhebel werden dann diese Bewegungen, welche die Volumschwankungen der Ventrikel darstellen, registriert. Im Verlaufe der Versuche zeigte es sich, daß bei freier Lage der Stäbchen bei maximaler Dilatation des Herzens oder bei Unruhe des Tieres eine seitliche Verschiebung eintreten kann. Um dies auszuschalten,

ergänzte ich die Versuchsanordnung so, daß ich die runden Aluminiumstäbchen in einer Führung, die aus zwei runden polierten Stäbchen besteht, laufen ließ. Diese sind mit dem Aufhängeapparat des Gelenks fest verbunden; die Reibung spielt praktisch keine Rolle.

Mit Ausnahme der frei und leicht spielenden Stäbchen ist somit das ganze System fest und immer in derselben Lage (vergleiche dazu die schematische Skizze, Abb. 1). Die Ausdehnung eines Ventrikels

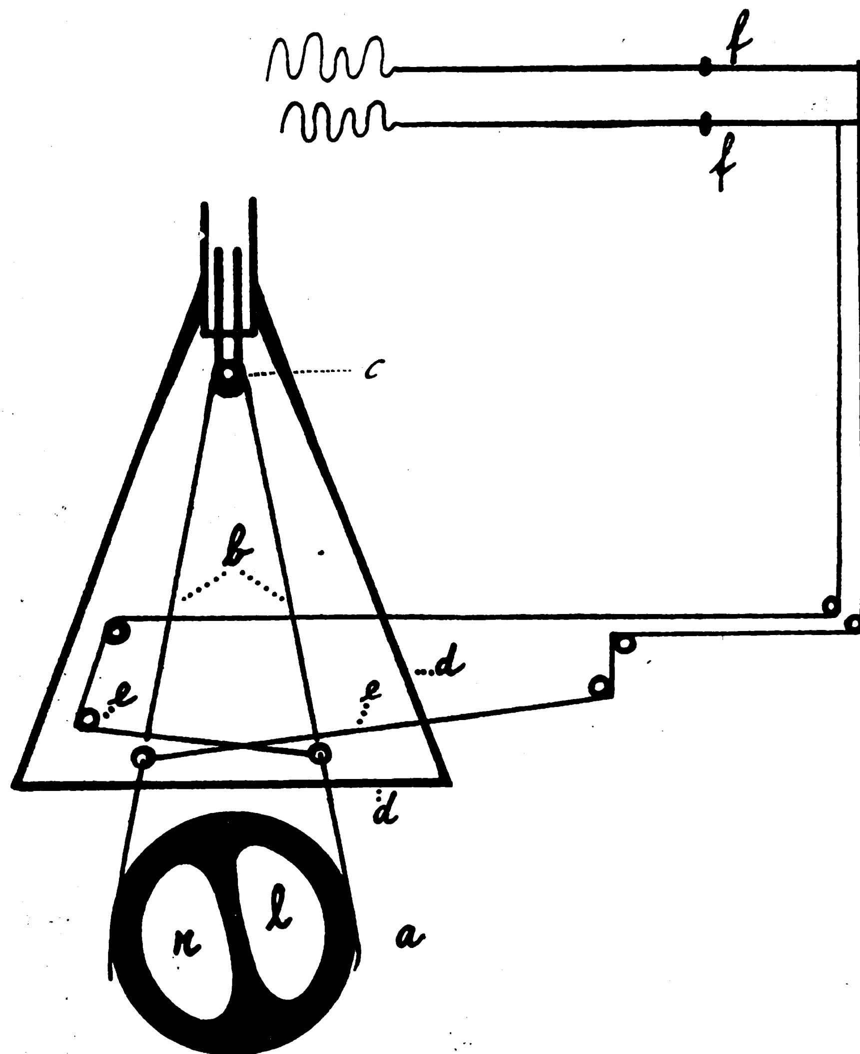


Abb. 1. *a* Herz. *b* Aluminiumstäbchen mit Bohrlöchern. *c* Gelenk. *d* Aufhängeapparat und Führung. *e* Faden und Rollenführung. *f* Schreibhebel.

bedingt somit ein Anziehen, die Kontraktion ein Fallen des Schreibhebels, weshalb die Gipfel der Kurve der größten Füllung, d. h. den

Diastolen und die Fußpunkte der geringsten Füllung, d. h. den Systolen, entsprechen. Alle so erhaltenen Werte sind natürlich nur relativ, es lassen sich aber aus denselben nicht nur sichere Schlüsse auf den Füllungszustand der Ventrikel ziehen, sondern auch auf die Energie der Herzaktionen und die Schlagfolge. Voraussetzung der Verwertung der Kurven beim einzelnen Experiment ist die absolut gleichbleibende Lage des Herzens und des Drehpunktes.

Bei der Präparation ereignet es sich meistens, und die letzte Forderung wird dadurch erleichtert, daß die Herzspitze mit dem Diaphragma durch ein Bindegewebsstück verbunden bleibt. Ist dies nicht der Fall, so wird das Perikard so schonend als möglich an das Diaphragma geheftet, so daß eine unverrückbare Lage des Herzens zwischen den Stäbchen garantiert ist. Die Konstanz der Lage zeigt sich am deutlichsten in den Kurven selbst. Gegenüber der sogenannten Häkchenschreibung hat dieses Vorgehen den Vorzug, daß das Herz innerhalb des Perikards und absolut intakt bleibt und kein Zug ausgeübt wird. Die myographischen Methoden, wie sie von Knoll und François Frank beschrieben sind, geben eigentlich nur Aktionskurven des Herzens, während bei meiner Methodik durch das gleichzeitige Umfassen beider Ventrikel eine Volumkurve garantiert ist.

Noch einige Bemerkungen zur Kritik der Methode. Es wird nur eine kleine Fläche des Herzens von den Plethysmogrammplättchen berührt und deshalb nur ein isolierter Bezirk zur Registratur verwendet. Würde der Bezirk zur Aufnahme vergrößert, so müßten größere Plättchen oder Schaufeln angelegt werden, diese aber würden die Apparatur vergrößern, das Herz belasten und die Adaption und das leichte Spiel erschweren. Eine Erweiterung der Methode ist somit praktisch unmöglich, aber auch unnötig; mit Rücksicht auf die Form des Herzens begnügen wir uns, einen Sektor des Herzvolumens möglichst einwandfrei dort zu fassen, wo die Exkursionen am größten sind, also etwas unterhalb der Vorhofsgrenze. Diese pars pro toto läßt sichere Schlüsse auf das Gesamtvolumen der Kammern ziehen, besonders da es sich nur um relative Werte handelt und handeln kann. So sind denn auch die Ergebnisse, die unsere Versuche zeitigten, völlig hinreichend. Der wichtigste Einwand ist der, daß durch vermehrte Füllung eines Ventrikels via Septum eine Veränderung des Volumens des anderen bewirkt wird; diese eventuelle Störung kann aber durch keine Methodik behoben werden, da dafür eine Trennung der Ventrikel nötig wäre. Bei richtiger Lesung der Kurven und in Hinsicht darauf, daß eine vermehrte Füllung eines Abschnittes

das Septum anspannt und als muskuläres Element widerstandsfähiger macht, wird dieser Einwand unwesentlich. Eine Verschiebung des Herzens in toto würde den Effekt haben, daß das Plus der einen Seite sofort einem Minus der andern entsprechen würde, was die Kurve ohne weiteres anzeigt.

Noch einige Bemerkungen zur Deutung der Kurven. Die Blutdruckkurve braucht keinen Kommentar. In den meisten Kurven ist oben die des linken, unten die des rechten Ventrikels. Als Ausgangspunkt der Beurteilung der Wirkung eines Körpers dient das Kurvenstück vor der Injektion. Jede Einzelelevation gibt das relative Schlagvolumen einer Herzaktion an, der Fußpunkt entspricht der Systole, der Gipfelpunkt der Diastole, wobei dann bei verändertem Schlagvolumen leicht ersichtlich ist, durch welche Phase dies bedingt wird. Die Volumveränderungen geben sich so zu erkennen, daß eine Zunahme eine Hebung der Kurve, eine Abnahme der Ventrikelfüllung eine Senkung zur Folge hat. Unter Berücksichtigung dieser Punkte ergeben sich sichere Schlüsse darauf, ob und wie ein pharmakologischer Körper das Volumen jedes Ventrikels beeinflußt.

Wie bei jedem Experiment, das sich mit relativ schwieriger Technik den physiologischen Bedingungen anpassen muß, finden wir gewisse Desiderata nicht voll erfüllt. So ist im allgemeinen die Volumkurve des rechten Ventrikels größer als die des linken. Es hängt dies mit der physiologischen Lage des Herzens zusammen; da der linke Ventrikel mehr nach unten und links liegt, wird ein relativ kleinerer Bezirk dieses Ventrikels vom Registrierplättchen umfaßt. Nicht bei allen Versuchen zeigen sich gleich große, gleich deutliche und markante Ausschläge; es hängt dies mit der jedem Experiment zukommenden individuellen Komponente zusammen, sie können nicht schematisch verlaufen. Man muß sich mit dem begnügen, was sich bei jedem Versuch erreichen läßt; für große und kleine Kurven und Ausschläge ist die Berechnung ja immer dieselbe relative.

Bei der Durchsicht meines Kurvenmaterials ergab sich die Notwendigkeit einer Gliederung der Ergebnisse. Eine erste Serie soll deshalb die Schilderung der Wirkung verschiedener pharmakologischer Körper auf das normale Herz umfassen; sie stellt Testobjekte und Vergleichsmaterial dar. Auf die Veränderungen beim geschädigten, beim Klappenfehlerherzen und auf die Kombinationswirkung gehe ich vorderhand nicht ein. In einer ersten Gruppe schildere ich die Wirkung folgender Körper auf das Ventrikelvolumen:

1. Pilokarpin. 3. Adrenalin. 5. Digitalis.
2. Pituglandol. 4. Imidazolyläthylamin. 6. Strophanthin.

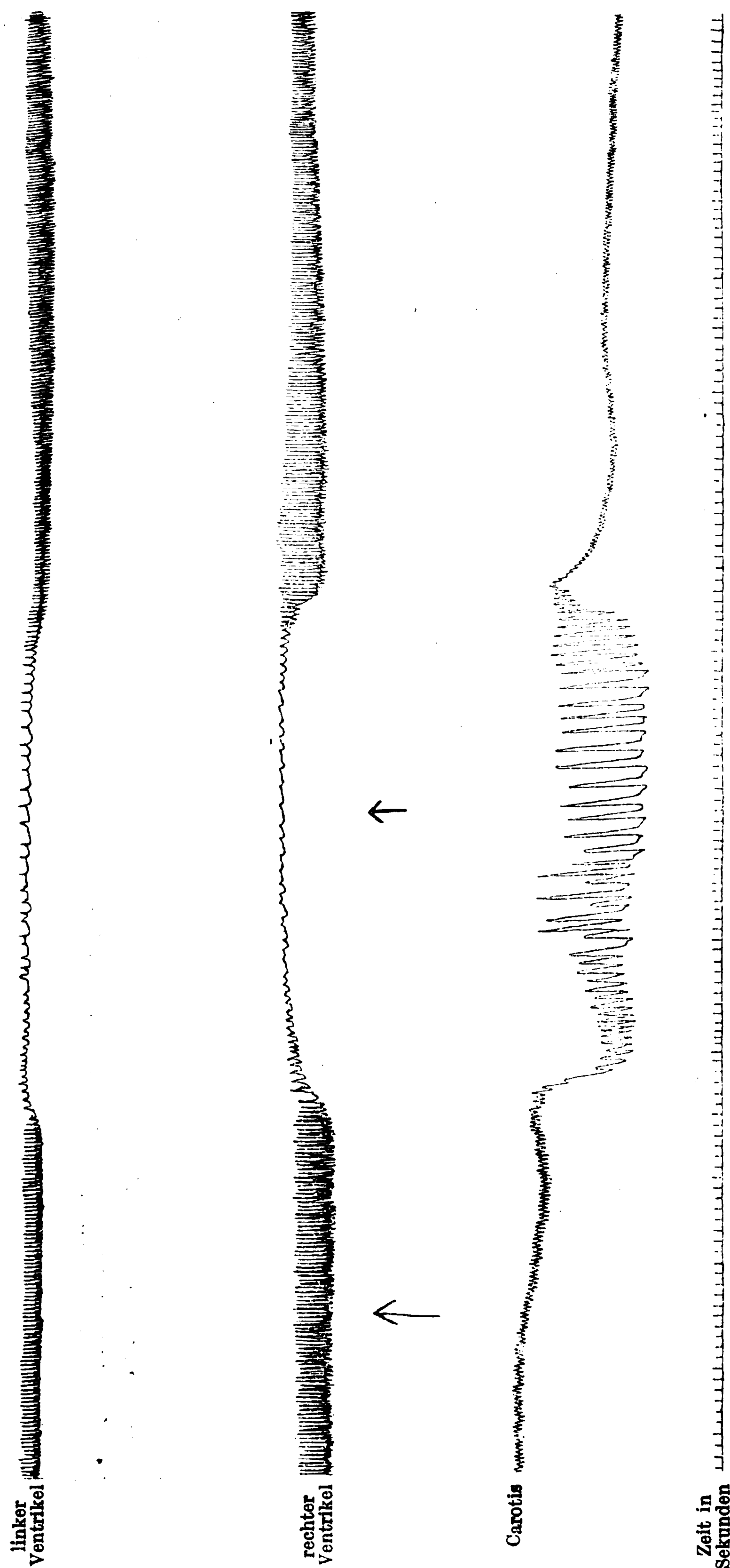
Pilokarpin.

Pilokarpin wirkt erregend auf das parasympathische System. Seine Wirkung auf das Herz ist infolgedessen die eines intensiven Vagusreizes und kann sogar zu vorübergehendem Herzstillstand führen. Nachher resultiert eine Unerregbarkeit dieses System. Durch Atropin wird die Wirkung des Pilokarpins aufgehoben.

In sehr deutlicher Weise demonstriert Kurve 1 diese Wirkung und zeigt gleichzeitig die Leistungsfähigkeit der Methode. Prompt und gleichzeitig treten nach der intravenösen Applikation von 0,01 Pilocarpinum hydrochlor. am Blutdruck und an den Volumina beider Ventrikel weitgehende Veränderungen auf. Sofort sinkt der Blutdruck und stellt sich auf ein neues, ziemlich konstant bleibendes Niveau ein, man sieht nicht wie bei anderen Präparaten ein langsames und sukzessives Einstellen. Sofort treten an der Carotis langsame und große Aktionspulse »Vaguspulse« auf, welche bis zum Abklingen der Wirkung bleiben. An beiden Ventrikeln tritt die Wirkung ebenso prompt und gleichsinnig ein und man hat den Eindruck, wie wenn Herz- und Gefäßtätigkeit auf einmal umgeschaltet wären. Das Niveau beider Ventrikel hebt sich, was anzeigt, daß beide Ventrikel sich diastolisch erweitert haben. Ferner zeigt die Kurve eine enorme Verkleinerung der Systolen und Frequenzabnahme von 180 auf 40. Bei Betrachten des »Pilokarpinherzens« hat man den Eindruck, daß die Herzkontraktionen statt präzis und scharf, wie gewohnt, langsam, wurmförmig und unvollständig erfolgen. Diese verminderten und schlechten Kontraktionen gibt die Kurve sehr deutlich wieder, sie zeigt auch, daß sich das zeitliche Verhalten von Systole und Diastole zuungunsten der Systolen verschoben hat. Diese dauern länger, zeigen einen langsamen Anstieg, der erst spät seine maximale Höhe erreicht und der gegenüber der normalen Systolengröße nur $^1/_4$—$^1/_5$ beträgt. Ebenso verlangsamt ist der Übergang in die diastolische Phase. Es entspricht dieses Verhalten der sichtbaren Herzveränderung.

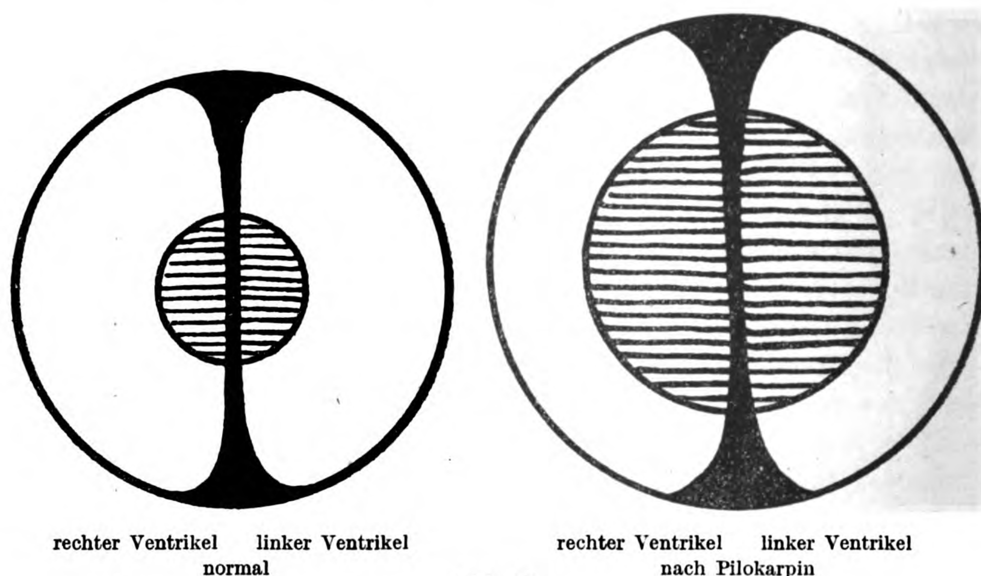
Durch Pilokarpin werden somit beide Ventrikel erweitert, die Energie der Systolen herabgesetzt, das Schlagvolumen und die Frequenz vermindert, der Blutdruck gesenkt. Schematisch lassen sich diese Veränderungen folgendermaßen darstellen, wobei im Schema schraffiert die systolische, leer die diastolische Füllung wiedergibt.

Zusammen mit den schon bekannten Tatsachen geben diese Versuche weitere und wertvolle Anhaltspunkte zur Analyse der Pilokarpinwirkung. Durch die Versuche von Cloetta und Anderes wissen wir, daß Pilokarpin den Blutdruck herabsetzt und die Zirku-



Kurve 1. Beim ersten ↑ erhält das Kaninchen 0,01 ccm Pilocarpin. hydrochl. intravenös. Beim zweiten ↑ 0,002 ccm Atrop. sulf.

lation der Lunge verschlechtert. Durch Pilokarpin wird eine gleichzeitige Senkung des Pulmonal- und Carotisdruckes bewirkt, was auch zu erwarten ist, da die Wirkung auf beide Ventrikel dieselbe ist. Alle diese Veränderungen treten gleichzeitig auf und, da keine primären Veränderungen der Gefäße erkennbar sind, welche, wie z. B. beim Adrenalin, die Kammerdilatation und -stauung erklären, muß man annehmen, daß die Zirkulationsveränderungen auf reine Herzwirkung zurückzuführen sind. Das Herz wird durch diese Vaguserregung erweitert, Schlagvolumen und Frequenz werden herabgesetzt.



rechter Ventrikel linker Ventrikel
normal

rechter Ventrikel linker Ventrikel
nach Pilokarpin

Abb. 2.

Diese allgemeine Zirkulationshemmung führt nun zu anderer Verteilung der zirkulierenden Blutmenge. Da dem Herzen als raumbegrenztem Hohlraum nur eine beschränkte Aufnahmefähigkeit bzw. Erweiterung zuzuschreiben ist, und es sich schon von Anfang an maximal erweitert, muß eine Stauung im venösen Gebiet oder in den Organen während der Wirkungszeit des Pilokarpins die Folge sein, denn nur so wird das Herz vor irreparabler Überdehnung geschützt.

Die Pilokarpinwirkung läßt sich durch Atropin aufheben; dieser antagonistische Vorgang ist auf derselben Kurve fixiert und ist der Effekt von 0,002 Atrop. sulf., ebenfalls intravenös appliziert. Es gibt diese Umkehrung ebenfalls wertvolle Anhaltspunkte zur Analyse der Pilokarpinwirkung. Prompt ändert sich das Bild. Die stabile Erweiterung beider Ventrikel geht zurück und ihr Schlagvolumen nimmt

infolge kräftigerer und energischerer Systolen wieder zu. Der linke Ventrikel zeigt eine rasche Abnahme der diastolischen Füllung, welche sofort die ursprüngliche, eher sogar eine noch kleinere wird. Der rechte Ventrikel zeigt sofort ausgiebige Systolen bei zunächst gleichbleibender diastolischer Füllung und erst nach und nach nimmt diese langsam ab und kehrt zum Ursprungsvolumen, sogar noch etwas unter dasselbe zurück.

Dieser auffallende Unterschied im Verhalten beider Ventrikel ist folgenderweise zu erklären. Durch Aufheben der Pilokarpinwirkung durch Atropin werden die im venösen Gebiet gestauten Blutmengen dem rechten Ventrikel wieder zugeführt, und solange dieser zum Ausgleich notwendige, vermehrte Zufluß anhält, ist die diastolische Füllung dieses Ventrikels größer und naturnotwendigerweise auch sein Schlagvolumen. Der rechte Ventrikel gleicht somit als erster durch vermehrte Arbeit die durch Pilokarpin geschaffene veränderte Blutverteilung wieder aus und führt dem linken sukzessive die gestauten und für die Zirkulation verlorenen Blutmengen wieder zu. Sobald die Blutverteilung wieder die normale ist, haben die beiden Ventrikel ihr Ursprungsvolumen wieder erreicht. Dieses Verhalten der Ventrikel bei der Umkehr der Wirkung nach Atropin zeigt aber, daß gewisse Differenzen im großen und kleinen Kreislauf bestehen müssen, welche aber nur graduell, nicht prinzipiell sein können. Im kleinen Kreislauf zeigt sich nicht dieselbe Stauung und Überfüllung wie im großen, denn wenn er ebenfalls als Blutreservoir in Betracht käme wie der große, müßte bei der Umkehr der linke Ventrikel ein dem rechten ähnliches Volumbild zeigen. Man muß deshalb annehmen, daß in der Lunge eine Zirkulationshemmung, wie sie Cloetta und Anderes nachgewiesen haben, besteht, aber keine eigentliche Stauung. Offenbar tritt also die Schädigung des rechten Ventrikels eher noch früher ein als die des linken, so daß sich die Blutmenge nicht hinter dem linken Vorhof, sondern hinter der rechten Kammer staut.

Besonderes Interesse verdient das Verhalten des Carotispulses. Sofort bei Eintritt der Pilokarpinwirkung tritt der Fußpunkt desselben (diastolischer Druck) tiefer und ebenso prompt sehen wir bei Aufhören der Wirkung ein Höhertreten dieses Punktes und Rückkehr der normalen Amplitude. Es darf daraus mit gewisser Wahrscheinlichkeit geschlossen werden, daß dieser »diastolische« Punkt der Carotis mit der diastolischen Stellung des Herzens, in diesem Falle mit der Erweiterung, in Beziehung steht, denn sonst wäre dieser Parallelismus nicht zu erklären. An der Carotis zeigen sich ferner

sofort große Vaguspulse mit großen Amplituden. Ob diese nun eine selbständige Gefäßreaktion bedeuten, sei vorderhand nicht entschieden, wahrscheinlich entstehen sie aber so, daß die kleinen und länger dauernden Systolen bei überfülltem Herzen und erschlafftem Gefäßsystem (niedriger Blutdruck) bei langsamer Schlagfolge große Amplituden erzeugen.

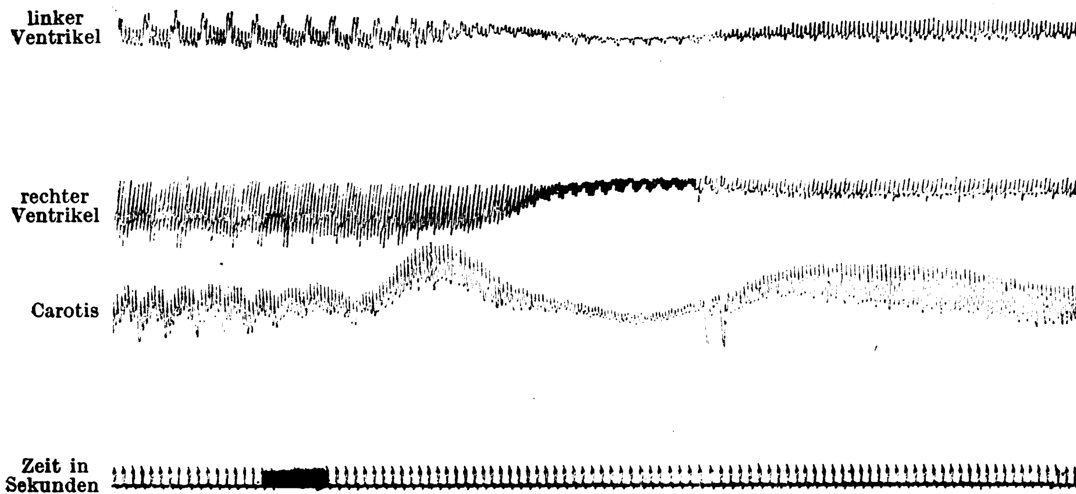
Die Pilokarpinwirkung läßt sich kurz zusammenfassen. Pilokarpin bewirkt Dilatation beider Herzkammern, und zwar diastolische und systolische, die Systolen sind klein ($^1/_4$—$^1/_5$ normal) und unvollkommen und führen deshalb auch zu keiner vollständigen Entleerung des Herzens. Gleichzeitig ist eine enorme Abnahme der Herzaktionen, die bis fast zum Herzstillstand geht, vorhanden. Daraus resultiert eine Herabsetzung der Zirkulationsgröße mit venöser Stauung im großen Kreislauf und Herabsetzung des Blutdrucks der Carotis und Pulmonalis mit verändertem Pulsbild. Da beide Ventrikel sich gleichzeitig und gleichweit dilatieren und durch keine primäre Gefäßveränderung das Volumbild der Ventrikel erklärt würde, ist anzunehmen, daß die Herzwirkung des Pilokarpins diese Zirkulationsveränderung bedingt. Schreibt man diese Effekte der Vaguserregung durch Pilokarpin zu, so sind ihm auch diese Herzwirkungen zuzuschreiben. Durch ein lediglich die extrakardialen Nerven beeinflussendes Gift wurde in meinen Versuchen eine Herzinsuffizienz (Dilatation, unvollständige Systolen, Residualblut) erzeugt und diese Störung durch ein anderes, die extrakardialen Nerven beeinflussendes Gift unmittelbar aufgehoben. Ein Beitrag zur Frage der neurotoxischen Herzmuskelinsuffizienz.

Pituglandol.

Nach Meyer und Gottlieb haben die Hypophysenpräparate: Hypophysin Höchst, Pituitrin Park & Davis, Pituglandol Roche ungefähr dieselbe Wirkung, wobei die Erregung der Uterusmuskulatur die bekannteste und markanteste ist. Ihre direkte Wirkung auf das Herz ergibt sich aus den Versuchen von Biedl, Börner, Tigerstedt und Airila, Müller. Biedl notiert eine Verstärkung und Verlangsamung der Herzschläge bei der Katze. H. Börner, nach welcher die Wirkung des Pituglandols bei Katze und Kaninchen verschieden ist, fand eine Herzschädigung beim Kaninchen. Das Gesamtplethysmogramm des Herzens zeigt starke Verkleinerung der Systolen, bei größeren Dosen auch leichte diastolische Erweiterung; infolge Abnahme der Pulsfrequenz und des Schlagvolumens resultiert eine Abnahme des Minutenvolumens bis auf die Hälfte.

Zu denselben Befunden kamen schon früher Tigerstedt und Airila, welche eine Abnahme der geförderten Blutmenge bis auf $^1/_2$, gemessen an der in der Aorta eingebundenen Stromuhr, fanden. Müller findet ebenfalls eine Herabsetzung der Leistungsfähigkeit des rechten Ventrikels nach Pituitrin.

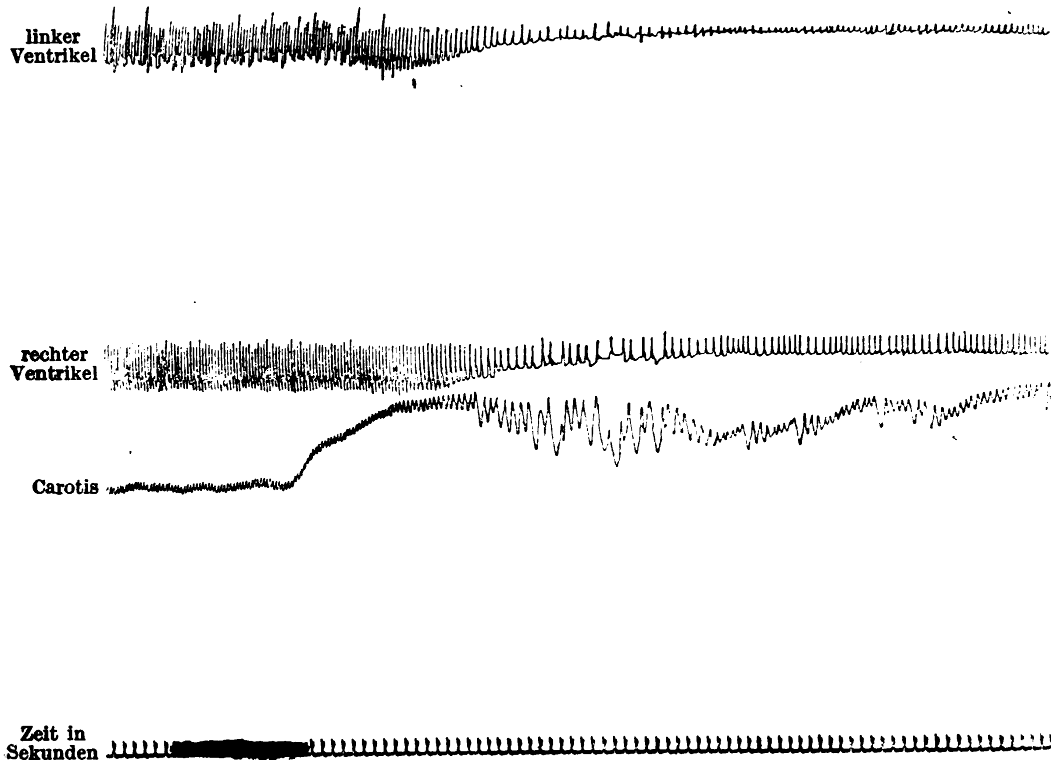
In meinen Versuchen fand ich nach intravenöser Pituglandolinjektion stets ausgesprochene Veränderungen des Blutdrucks und der Volumkurven beider Ventrikel, wenn keine die Pituglandolwirkung verändernde Injektion eines pharmakologischen Körpers vorangegangen war. Die Kurven zeigen übereinstimmendes Verhalten; Kurve 2 und 3 geben in deutlicher Weise diese Veränderungen wieder.



Kurve 2. Bei der Marke erhält das Kaninchen 0,5 ccm Pituglandol intravenös.

Unmittelbar nach der Injektion, wobei die Dosierung keine Rolle spielt, nimmt gleichzeitig das Schlagvolumen des rechten und linken Ventrikels bedeutend ab, so daß wir bei maximaler Wirkung eine Verkleinerung desselben auf mehr als $^1/_3$—$^1/_4$ zu verzeichnen haben. Diese Verkleinerung beruht, wie die Kurven deutlich zeigen, auf einer Abnahme der Systolen. Die absolute Größe des Herzens, d. h. die diastolische Füllung, welche durch die Linie der Gipfelpunkte dargestellt wird, bleibt sich in etwa der Hälfte der Versuche gleich, in wenigen finden wir ein geringes Heraufrücken dieser Linie, also diastolische Erweiterung. Nebst dieser bedeutenden Abnahme der Systolen beider Kammern finden wir eine beträchtliche Abnahme der Schlagfrequenz, welche in auffälliger Weise auf der 2. Kurve in Erscheinung tritt. Dort sehen wir ebenfalls ausgesprochene Verschiedenheit der Herzperioden und Arrhythmie (Extrasystolie).

Die Erholung dauert lange; noch 15 Minuten nach der Injektion lassen sich deutliche Volumveränderungen der Ventrikel, sowie Erhöhung des Blutdrucks nachweisen. Beide Ventrikel zeigen noch kleinere Systolen, also Hemmung.



Kurve 3. Bei der Marke erhält das Kaninchen 1,0 ccm Pituglandol intravenös.

Schematisch und übertrieben läßt sich die Pituglandolwirkung folgendermaßen darstellen, wobei das schraffierte Feld die systolische, das leere die diastolische Füllung anzeigt.

Die Schemata und die Kurven ergeben eine nicht oder kaum veränderte diastolische Füllung. Infolge kleinerer Schlagvolumina beider Kammern ist die systolische Herzfüllung und die Residualblutmenge größer, doch führt dies zu keiner Zunahme der absoluten Herzgröße.

Dieses Ausbleiben der Erweiterung erklärt sich nur daraus, daß die Zuflüsse zu beiden Vorhöfen nicht gesteigert und die Abflußbedingungen beider Ventrikel nicht erschwert sind. Aus den Herzkurven kann somit nicht, wie beim Adrenalin, eine differente Wirkung auf großen und kleinen Kreislauf erschlossen werden, trotzdem scheint eine solche nicht ausgeschlossen, da bei gleichzeitiger Druck-

schreibung der Pulmonalis und Carotis jene eine leichte Senkung, diese einen Anstieg zeigt.

Die isolierten Kurven beider Ventrikel zeigen somit dasselbe Verhalten wie die Gesamtplethysmogramme Börners, nur zeigen sie noch, daß beide Ventrikel gleichgroße Abnahme der Systolen aufweisen. Die von Tigerstedt und Airila festgestellte Abnahme der geförderten Blutmenge ist durch die Abnahme der Schlagvolumina ebenfalls erklärt und begründet.

Nach diesen Darlegungen kann dem Pituglandol nur eine herzschädigende Wirkung zugeschrieben werden. Diese wird bewiesen

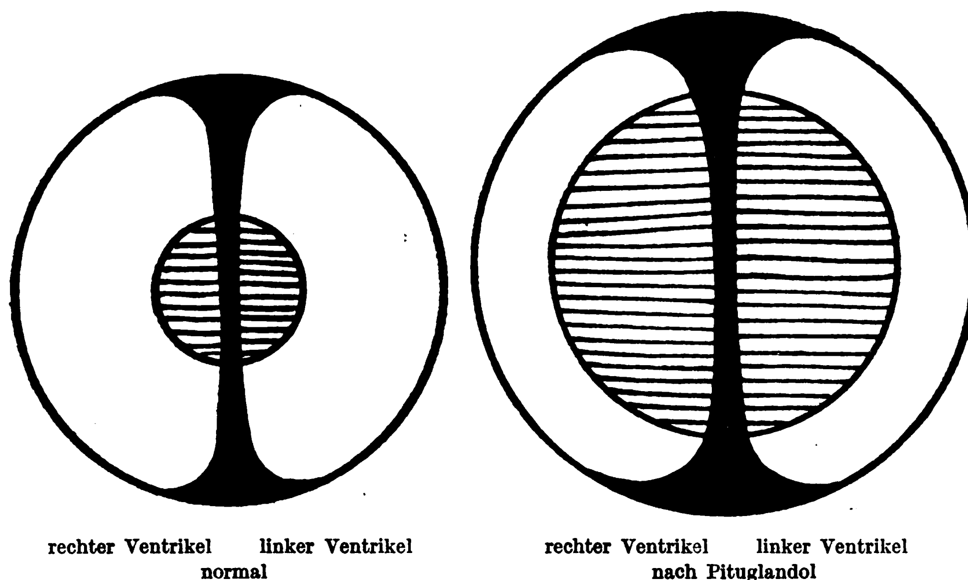


Abb. 3.

durch die Arrhythmien, durch die Frequenzabnahme und durch die kleineren Systolen. Wo der Angriffspunkt der Wirkung ist, ob es sich um reine Myokardwirkung handelt, ob die von Bonis und Susanna, Rabe, Pal, Morawitz und Zahn festgestellte Verengerung der Coronariae eine Rolle spielt und welche nervöse Erregungen noch mitwirken, läßt sich vorderhand nicht entscheiden. Die Tatsachen der Ventrikelveränderungen mögen genügen.

Eine besondere Beachtung verlangen die Verhältnisse des Blutdrucks. Von Fühner, Pankow, Klotz, Nicolescu u. a. sind Blutdruckkurven beschrieben, die mit meinen völlig übereinstimmen. An der Carotis zeigt sich zuerst ein Anstieg, dann eine Senkung, dann wieder ein Anstieg unter großen »vaguspulsartigen« Schlägen. Da aber auch nach Atropin und Vagusdurchschneidung dieselben Pulse auftreten, dürften sie kaum mit dem Vagus in Verbindung

gebracht werden, besonders da Vagusreiz mit Blutdrucksenkung einhergeht.

Das Verhalten des Blutdrucks steht in direktem Gegensatz zum Verhalten des Herzens, trotz Schädigung des letzteren finden wir Blutdruckanstieg. Es kann dieses Verhalten nur durch direkte Wirkung des Pituglandols auf die Gefäße erklärt werden, so wie wir auch beim Adrenalin die Gefäßwirkung in erste Linie stellen. Das Pituglandol muß auf die glatte Muskulatur der Gefäße, wie auf die des Uterus, eine erregende Wirkung ausüben, die allerdings viel schwächer als die des Adrenalins ist. Das Auftreten von großen Pulsen spricht auch dafür; diese treten bei kleinen Systolen und geringer Auswurfsmenge des Herzens auf und zeigen, daß jedenfalls Herz- und Gefäßwirkung in weitgehendem Maße voneinander unabhängig sind. Das Auftreten von großen Pulsen bei gleichbleibenden schwachen Systolen kann nur erklärt werden durch eine ungleichartige Wirkung auf verschiedene Gefäßbezirke, von denen die einen erweitert und die anderen verengt werden. Würde es sich beim Pituglandol wie beim Adrenalin um eine reine und allgemeine Vasokonstriktion handeln, so wäre namentlich unter Berücksichtigung der Herzschädigung zu erwarten, daß ebenfalls eine Rückstauung im linken Ventrikel durch erschwerten Abfluß mit Dilatation die Folge wäre. Nebst der tonuserregenden Wirkung muß noch eine gefäßerweiternde vorhanden sein.

Nicht bei allen Versuchen treten trotz ausgesprochener Herzwirkung diese großen Pulse auf; es mag dies mit der von Guggenheim festgestellten verschiedenen Empfindlichkeit der Tiere zusammenhängen. Diese Tatsachen, nämlich inkonstante Gefäßreaktion und Blutdruckanstieg bei geschädigtem Herz, zeigen, wie wenig uns eigentlich die Carotiskurve allein über den Wert eines Medikamentes für die Zirkulation orientiert. Die Gefäßanalyse sei einer späteren Arbeit vorbehalten.

Pituglandol läßt somit folgende Herz- und Gefäßwirkungen erkennen:

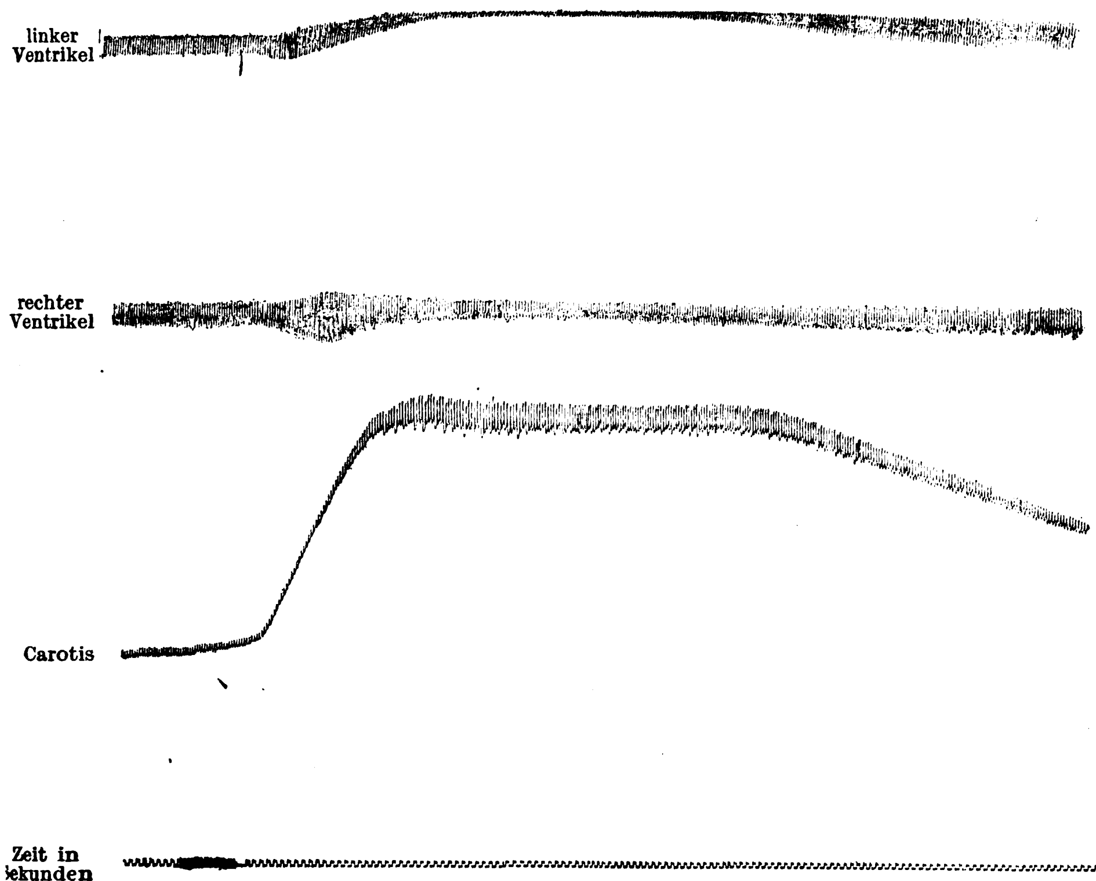
1. Herzschädigung:
   a) Verkleinerung der Systolen beider Ventrikel,
   b) Arrhythmie,
   c) Frequenzabnahme.
2. Schwache Tonuszunahme der Gefäßmuskulatur (Blutdruckanstieg).
3. Zunahme der Carotisamplitude (fakultativ).
4. Drucksenkung der Pulmonalis (ein Versuch).

5. Aus der Herzkurve ergeben sich keine Aufschlüsse über die Lungenzirkulation.

6. Differente Beeinflussung der Gefäße.

Adrenalin.

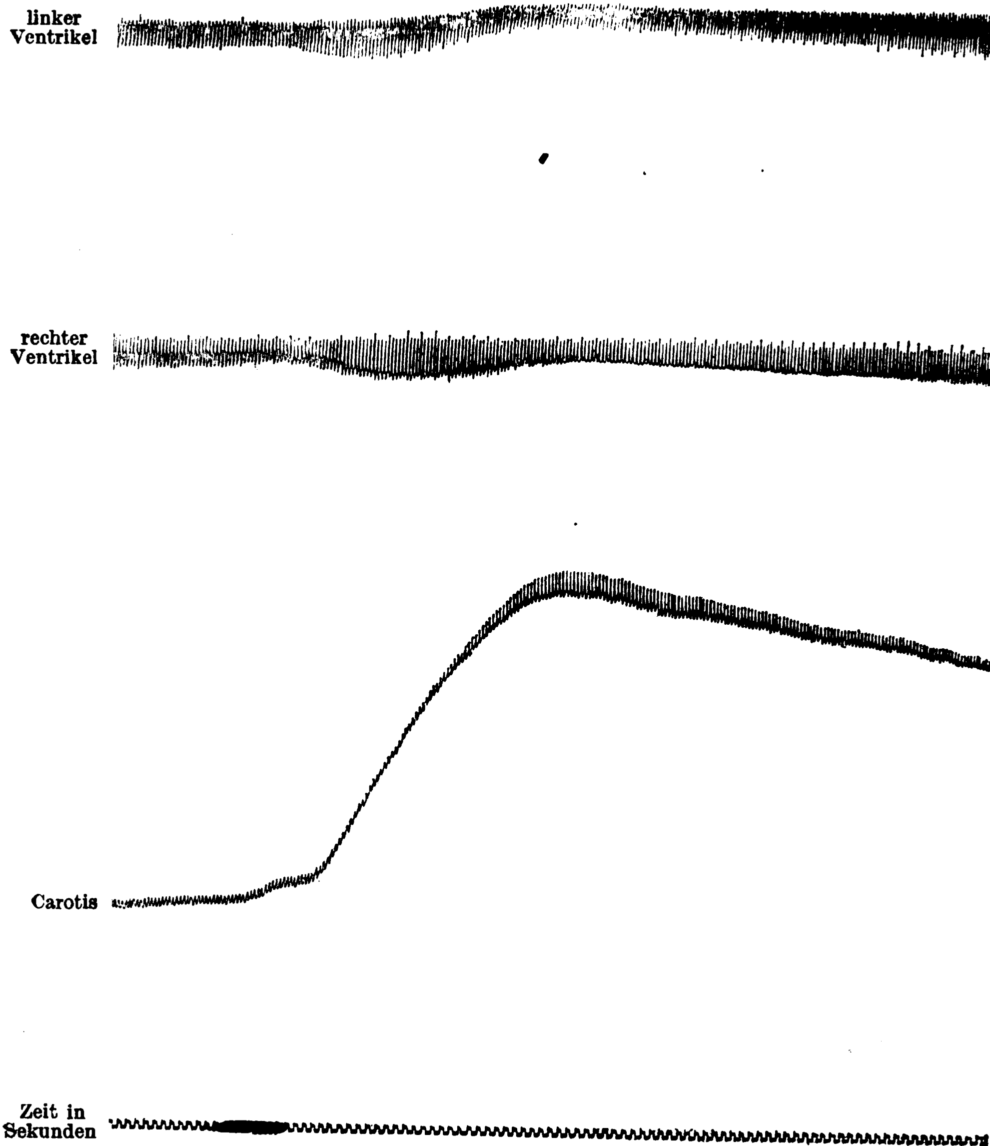
In deutlichster Weise zeigen die Kurven 4 und 5 die Wirkung des Adrenalins auf die Ventrikelvolumina. Die Analyse der Kurven



Kurve 4. Bei der Marke erhält das Kaninchen 1,0 ccm Adrenalin 1:1000 intravenös.

ergibt folgendes: Wie gewöhnlich tritt zuerst eine Steigerung des Carotisdruckes auf; schon einige Sekunden später folgt eine eigentümliche Anschwellung der Kurve des rechten Ventrikels, wobei aber die Kurve das mittlere Niveau beibehält, nur die Ausschläge nach oben und unten haben beträchtlich, fast um das Doppelte, zugenommen. Dies läßt sich nur so erklären, daß durch die periphere Gefäßkonstriktion zunächst viel mehr Blut dem rechten Ventrikel zugeführt

wird, wodurch sein Schlagvolumen fast verdoppelt wird. Da gleichzeitig keine Frequenzabnahme eintritt, so verdoppelt sich auch das Minutenvolumen. Wie verhält sich nun im gleichen Zeitabschnitt



Kurve 5. Bei der Marke erhält das Kaninchen 1,0 ccm Adrenalin. hydrochloric. 1:1000 intravenös.

der linke Ventrikel? Bei ihm finden wir nur eine ganz geringe und kurz dauernde Zunahme des Ausschlags, dagegen eine lang andauernde Vergrößerung seines Gesamtvolumens, d. h. eine Dehnung

seiner Wandungen. Die anfänglich geringe Zunahme des Schlagvolumens ist offenbar durch zwei Faktoren bedingt: 1. durch den beginnenden erhöhten Widerstand, welchen das Herz noch durch gesteigerte physiologische Energie zu überwinden vermag, und 2. durch den direkten pharmakodynamischen Einfluß des Giftes, welcher nach Bock, Gerhardt, Gottlieb die Ventrikelmuskulatur direkt erregt. Ich werde auf diesen Punkt nochmals zurückkommen. Sowie nun aber die Widerstände im arteriellen System weiter wachsen, so tritt unter beträchtlichem Kleinerwerden der Kammersystolen eine dauernde Volumzunahme des linken Ventrikels ein. Er entleert also offenbar seinen Inhalt in der Systole nicht mehr vollständig. Sowie das Sinken des Carotisdruckes das Nachlassen des peripheren Tonus anzeigt, nimmt auch das Schlagvolumen des linken Ventrikels wieder zu und seine Überdehnung ab, er entleert wieder seinen gesamten Inhalt in die Carotis.

Die beiden Ventrikel verhalten sich also unter dem Einfluß des Adrenalins durchaus verschieden; am rechten Ventrikel finden wir, nachdem die vermehrt hineingepreßten Volumina erledigt sind, beinahe normale Verhältnisse, die Systolen sind etwas verkleinert, das diastolische Volumen ist nach anfänglicher Zunahme zur Norm zurückgekehrt; es spricht dies dafür, daß der rechte Ventrikel von der Peripherie während dieser Zeit keine Pluszufuhr mehr erhält. Erst dann, wenn der linke Ventrikel wieder anfängt sein Schlagvolumen zu vergrößern und somit die zirkulierende Blutmenge wieder größer ist, nimmt das Schlagvolumen des rechten Ventrikels ohne Zunahme der diastolischen Füllung — also durch ausgiebigere Systolen-wieder zu.

Die Erklärung für dieses verschiedene Verhalten ist dadurch gegeben, daß der rechte Ventrikel unter anderen Bedingungen arbeitet wie der linke und kleinere Widerstände zu überwinden hat, denn sonst müßte er sich ebenfalls erweitern und an Volumen zunehmen. Die Lungengefäße dürfen somit durch Adrenalin nicht auf die gleiche Weise beeinflußt werden wie die peripheren. Über das Verhalten der Lungengefäße geben uns die ausführlichen Versuche von Cloetta und Anderes über die Adrenalinwirkung auf den intakten kleinen Kreislauf Auskunft. Mit dem Anstieg des Pulmonaldruckes erfolgt eine bedeutende Zunahme des Lungenvolumens bei gleichzeitiger vermehrter Absorption von Sauerstoff in den Alveolen. Diese Ergebnisse sprechen gegen eine Konstriktion der Lungengefäße, und auch bei meinen Kurven kann aus dem Verhalten des rechten Ventrikels nichts derartiges erschlossen werden, denn auch unsere Kurven zeigen

uns das System des kleinen Kreislaufes als physikalisch-pharmakologisches Überlaufventil, wie dies von Cloetta und Anderes auseinandergesetzt wurde. Es muß somit ein Antagonismus zwischen großem und kleinem Kreislauf bestehen, der kleine speichert vorübergehend, was der große auspreßt, bis zur Rückkehr normaler Verhältnisse.

Im Gegensatz dazu zeigt der linke Ventrikel bei Beginn der Adrenalinwirkung eine sukzessive Volumzunahme, welche sich in diastolischer Erweiterung und Abnahme der Systolen äußert. Diese ist auf die schon erwähnte Widerstandsvermehrung in der Peripherie zurückzuführen, und zwar tritt sie erst dann deutlich auf, wenn die Konstriktion eine allgemeine geworden und stärkere Grade erreicht hat, während die leichtere Tonusvermehrung durch stärkere Systolen zu kompensieren versucht wird.

Den Beweis, daß die Dehnung und Volumzunahme des linken Ventrikels durch die Widerstände der Peripherie und nicht durch das vermehrte Schlagvolumen des rechten Ventrikels — also durch Plusblut — bedingt ist, ersehe ich darin, daß diese Zunahme erst dann erfolgt, wenn die Tonusvermehrung der Gefäße zunimmt, denn beide Maxima — Blutdruckerhöhung und Dehnung — fallen zusammen. Allerdings führen die anfänglich gesteigerten Schlagvolumina rechts zu einer vermehrten Füllung der Blutgefäße der Lunge und zu vermehrtem Zufluß zum linken Ventrikel. Dieser vermag aber, solange die periphere Konstriktion noch nicht zu ausgeprägt ist, dies mit vermehrten Schlagvolumina zu kompensieren; sobald aber die Konstriktion bedeutend wird, sichtbar an der Carotiskurve, erfolgt seine Dehnung. In etwas deutlicherer Weise zeigt dies Kurve 5, indem dort der Anstieg der Carotiskurve, jedenfalls infolge der vorangegangenen Injektionen, etwas langsamer und milder einsetzt; dementsprechend ist die Erweiterung des linken Ventrikels erst später deutlich und zwar im Zusammenhang mit der Gefäßkonstriktion, nicht mit der Schlagvolumvermehrung rechts, die zu keiner Dehnung, sondern zu ausgiebigeren Systolen führt, im Zusammenhang mit der Wirkung auf das Myokard.

Für das passive Verhalten der Lungengefäße ist beweisend, daß sich das diastolische Niveau der Kurve des rechten Ventrikels nicht verändert und keine Stauung erkennen läßt; eine Konstriktion derselben ist somit abzulehnen. Denn — wie noch deutlicher aus Kurve 1 hervorgeht — überdauert die Schlagvolumzunahme des rechten Ventrikels den Beginn der Dehnung des linken, ohne daß eine solche auch am rechten ersichtlich wäre, was eintreten müßte, wenn die

Lungengefäße die vermehrten Blutmengen nicht aufnehmen und speichern würden. Das Verhalten des Pulmonaldruckes gibt uns weniger maßgebenden Aufschluß. Dieser wird durch Adrenalin ebenfalls gesteigert (Cloetta und Anderes, Gerhardt, Velich) aber im Vergleich zur Carotis geringgradig. Gerhardt führt diesen Anstieg auf vermehrten Zufluß zum rechten Herzen zurück, was sich bei Vergleich der Cloettaschen und meinen Kurven als richtige Annahme ergibt. In eigenen Versuchen konnte ich mit 0,25 mg Adrenalin keinen Anstieg des Pulmonaldruckes erzielen.

Wir sehen somit, daß erst die Volumkurven der Ventrikel in Kombination mit der Lungenplethysmographie eine eindeutige Adrenalinanalyse ergeben. Das gegenteilige Verhalten der Volumkurven beider Ventrikel gibt uns ein weiteres Recht, die relativen Kurven als genau registrierend anzunehmen; sie wären undenkbar, wenn die Adrenalinwirkung auf beide Ventrikel nicht verschieden wäre.

Wir haben uns also von der Adrenalinwirkung folgendes Bild zu machen: Zuerst Konstriktion der kleinen Gefäße, dadurch Auspressen des Blutes in das rechte Herz bei gleichzeitiger Anregung der Herzmuskulatur. Dadurch bedeutende Zunahme des Schlag- und Minutenvolumens des rechten Ventrikels. Diese vermehrte Zufuhr findet glücklicherweise kein Hindernis für den Weitertransport in einer Verengerung der Lungengefäße (Cloetta und Anderes) und infolgedessen kommt es auch nicht zur Volumvermehrung des rechten Ventrikels. Sind die kleinen Arterien leergepreßt, so hört der vermehrte Zufluß zum rechten Ventrikel auf, sein vergrößertes Schlagvolumen geht auf die Norm zurück; die Gefahr der akuten Überdehnung des rechten Ventrikels, welche durch die Aufnahme des vermehrten Auswurfs in die dehnbaren Lungengefäße paralysiert wurde, ist nun definitiv beseitigt. Der linke Ventrikel, welcher mit Mühe sein Schlagvolumen gegen die vermehrten Widerstände entleert, würde in eine noch viel schwierigere Situation kommen, wenn er das ganze vermehrte Minutenvolumen des rechten Ventrikels sofort zur Weiterverarbeitung erhalten würde. Das temporäre Einspringen der Lunge als Reservoir rettet die Situation. Nur so erklärt sich das verschiedene Verhalten beider Ventrikel auf meinen Kurven, das Ansteigen des Pulmonaldruckes, des Lungenvolumens und der vermehrten Sauerstoffaufnahme bei Cloetta und Anderes. Diese Ergebnisse haben auch therapeutische Bedeutung. Durch die stärkere Belastung des linken Ventrikels wird es auch erklärlich, daß bei kontinuierlicher Adrenalinzufuhr (z. B. experimenteller) sich eine Hypertrophie des Herzens, und zwar speziell des linken Ventrikels, entwickelt.

In schematischer und übertriebener Weise läßt sich die Adrenalinwirkung folgendermaßen darstellen, wobei die Skizze nach der

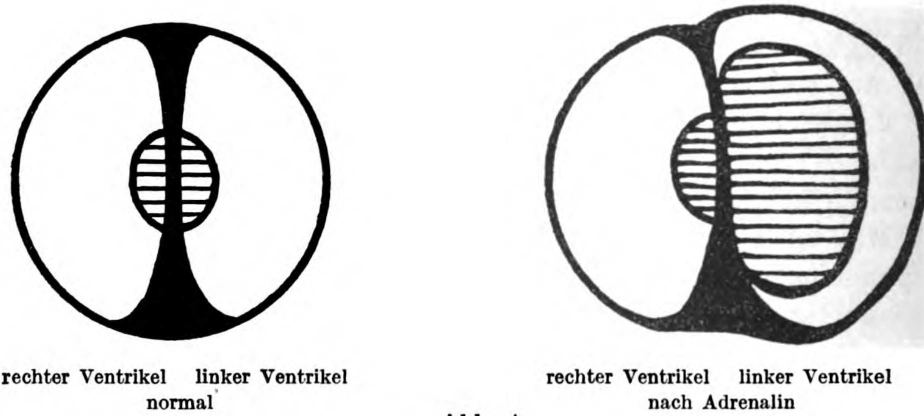
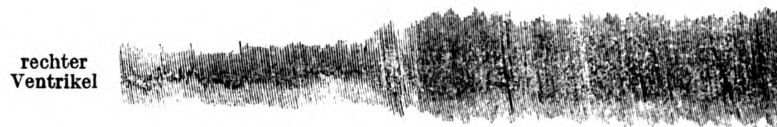
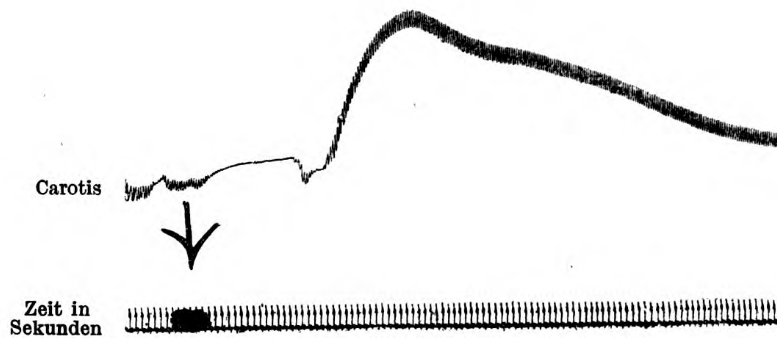


Abb. 4.







Kurve 6. Bei der Marke erhält das Kaninchen 0,5 mg Adrenalin intravenös.

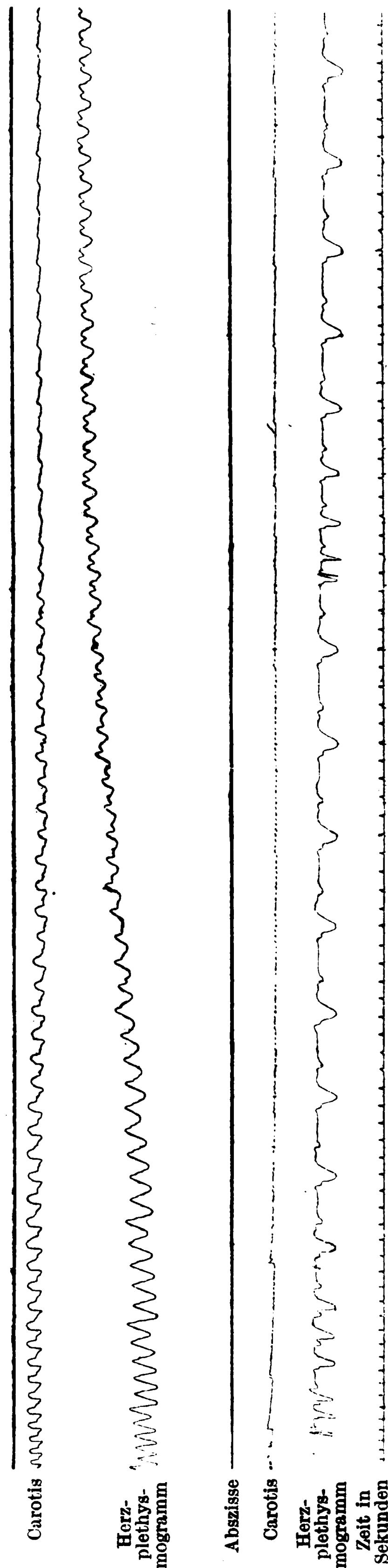
Myokarderregung zu denken ist. Schraffiertes Feld bedeutet die systolische, das leere die diastolische Füllung der Herzventrikel.

Im vorhergehenden erwähnte ich mehrfach die myokarderregende Wirkung des Adrenalins. In beiden Kurven tritt sie in Erscheinung, ist aber vorübergehend und durch die intensive Gefäßwirkung überholt und verdeckt. Oft tritt es dagegen ein, daß die Gefäßwirkungen, namentlich bei geringerer Dosierung, gemildert sind und die Herzwirkung im Vordergrund steht. Es zeigt dies Kurve 6. Wir sehen ebenfalls starken Anstieg der Carotiskurve, doch in geringerer Intensität, dagegen ist an beiden Ventrikeln eine bedeutende Zunahme des Schlagvolumens ohne Zeichen einer Stauung sichtbar, diese ist nur als Adrenalinwirkung auf das Myokard aufzufassen. Daß der rechte Ventrikel stärker beteiligt ist, erklärt sich ohne weiteres aus dem vermehrten, aber langsameren Zufließen von Blut durch die Kontraktion der peripheren Gefäße.

Imidazolyläthylamin (Imido).

Über die Wirkung des Imidazolyläthylamins, kurz Imido, welches dem Histamin identisch ist, entnehme ich der Literatur folgende Angaben. Charakteristisch ist vor allem eine Erregung der glatten Muskulatur. Was seine Wirkung auf die Zirkulation anbetrifft, so fand Fühner nach kurzem Blutdruckanstieg eine Senkung, der wieder ein Anstieg folgte. Die erste Senkung ist nach Einis als direkte Herzwirkung aufzufassen, dieser folgt dann am isolierten Kaninchenherzen eine Periode der Förderung. Dale und Laidlaw fanden seine Wirkung bei verschiedenen Tierarten verschieden, ferner fanden sie bei Tieren derselben Gattung individuelle Schwankungen der Wirkung, sie stellten eine blutgefäßerweiternde Wirkung fest, die mit einem Sinken des Blutdruckes bei Karnivoren und mit einem Anstieg beim Kaninchen einhergeht. Dieselbe Blutdruckwirkung fanden Cloetta und Anderes. Der Angabe von Weber, der im Imido einen die Lungengefäße erweiternden Körper sieht, widersprechen die unter streng physiologischen Bedingungen vorgenommenen Lungenplethysmogrammversuche dieser Autoren, welche in ihren Untersuchungen über Lungenzirkulation feststellten, daß Imido die Lungengefäße konstringiert.

Bevor ich auf die mit meiner Methode gewonnenen Resultate mit Imido eingehe, möchte ich zuerst über eine Serie von Versuchen berichten, welche ich früher vornahm, um seine Wirkung auf Blutdruck und Gesamtplethysmogramm des Herzens festzustellen. Diese Untersuchungen stammen aus dem Laboratorium der medizinischen



Kurve 7. In der zweiten Linie ist die Wirkung der Injektion nach etwa 1,5 Minuten sichtbar.

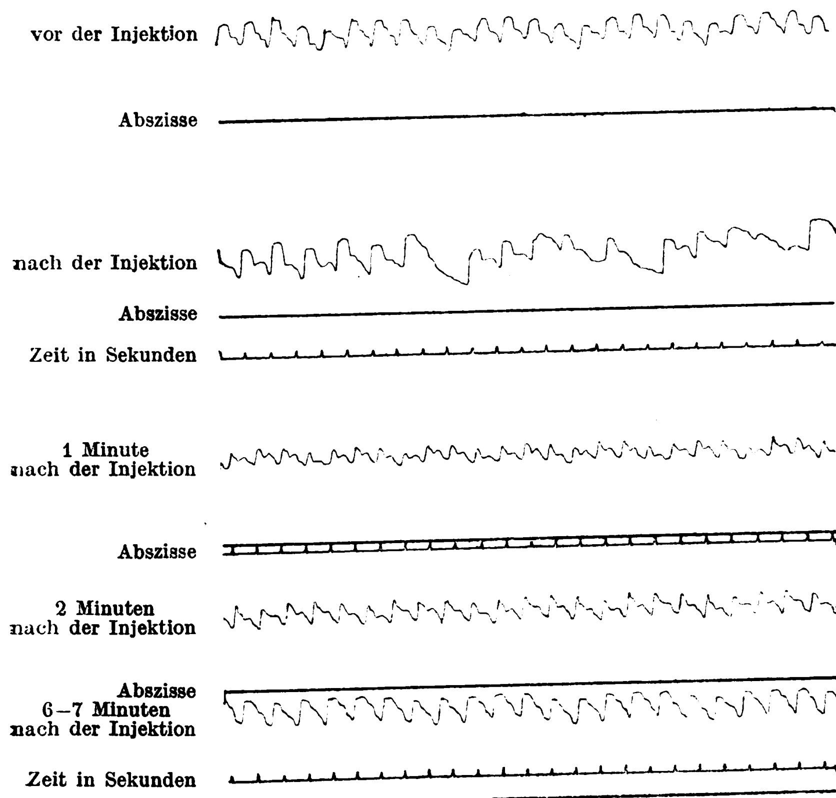
Klinik zu Basel (Prof. Stähelin). Die Blutdruckkurve wurde mit dem Hürthleschen Gummimanometer geschrieben. Die Herzplethysmogramme wurden durch Einschließen des Herzens in eine ovale Glashülle, welche durch eine durchlochte Gummimembran abgeschlossen wird, gewonnen. Die Membran wird über das Herz gestülpt, bis sich die der Herzgröße angepaßte Öffnung der Membran der Atrioventrikulargrenze dicht anlegt. Die Volumschwankungen des Herzens werden durch Luftübertragung der Mareyschen Kapsel mitgeteilt und dem Kymographion übertragen.

Bei meinen Versuchen erhielt ich nun nach 3 mg Imido intravenös raschen Abfall des Blutdrucks, dem ein kurzer Anstieg vorangehen kann, Verkleinerung der Carotisamplitude, arrhythmische Aktion und, am Carotispuls gemessen, raschen Exitus. Was nun die Wirkung von 3 mg Imido auf das Herzvolumen betrifft, so orientiert darüber das Protokoll des Versuches, den Kurve 7 wiedergibt. Etwa 10 Sekunden nach der Injektion beginnen die systolischen Erhebungen der Carotiskurve bedeutend abzunehmen und nach etwa 30 Sekunden ist nur noch ein Flimmern sichtbar. Blutdruck und Pulsfrequenz sinken. Die Plethysmogrammkurve des Herzens steigt stark an und gibt somit die starke Volumzunahme des Herzens wieder.

Das Schlagvolumen des Herzens wird klein, die Systolen nehmen ab, an der Herzkurve zeigen sich Bigeminien, welche sich an der Carotis nicht äußern, kurz darauf ist das Herz stark diastolisch erweitert und zeigt wenig frequente Systolen und frustrane Extrasystolen. Nach 10 Minuten geht die Herzkurve ebenfalls in Flimmern und Stillstand über. Auffallend ist, daß das Herz viel länger eine analysierbare Kurve liefert als die Carotis. Ein weiterer Versuch deckt sich mit diesem, nur geht dem Blutdruckabfall ein kurzer Anstieg voran und setzt fast unmittelbar nach der Injektion eine komplette Arrhythmie ein, ferner tritt die Schlagvolumabnahme des Herzens etwas später ein.

Bei 2 mg Imido, intravenös appliziert, zeigt sich bei den Blutdruckversuchen immer ein Fallen des Carotisdruckes, verbunden mit stärkerer oder schwächerer Arrhythmie und mit bedeutender Abnahme der Carotisamplitude. In etwa der Hälfte der Versuche wirkt diese Menge letal.

Kurve 8 zeigt deutlich die Veränderungen der Amplitude und des Druckes sofort, 1 Minute, 2 und 7 Minuten nach der Injektion.



Kurve 8. Carotiskurve nach 2,0 mg Imido.

Zuerst Senkung, Arrhythmie und verminderte Frequenz, dann leichten Anstieg, dann Senkung und Wiederanstieg bei gleichbleibender Frequenz.

Bei einem Plethysmogrammversuch mit 2,0 mg zeigte sich ebenfalls eine starke Erweiterung (Blähung) des Herzens mit Verkleinerung seines Schlagvolumens. Nach kurzer Senkung stieg hier der Carotisdruck ziemlich beträchtlich an, aber unter Auftreten von Arrhythmien.

Bei den Versuchen mit 1,0 mg Imido intravenös findet sich ein wechselndes Verhalten des Carotisdruckes und der Amplitude. In einem ersten Versuch zeigt sich Abfall und kurzer Anstieg des Druckes zur alten Höhe, dann Abfall, Wiederanstieg und ständiges Sinken bis zum Exitus. Die Frequenz ist während der zweiten Senkung beschleunigt und nimmt dann sukzessive ab. Die Amplitude ist während der zweiten Senkung größer und verkleinert sich dann langsam. In einem zweiten Versuch tritt ganz leichter Druckanstieg ein, dagegen nehmen die Amplituden bedeutend ab, so daß während kurzem die Systolen nur angedeutet sind, die Frequenz sinkt. Eine zweite Injektion hat denselben Effekt, nur folgt ihr rascher Abfall und Exitus. In einem dritten Versuch zeigt sich kurzer Anstieg, dem rascher und bleibender Abfall unter den Ausgangswert folgt. Frequenz und Amplitude bleiben sich gleich. In einem vierten Versuch tritt nach anfänglichem Abfall kurzer Anstieg mit starker Arrhythmie ein, dem bleibender Abfall folgt. In keinem Versuch werden Arrhythmien und Extrasystolen vermißt. Die Plethysmogrammkurve zeigt nach 1,0 mg denselben Anstieg wie bei den größeren Dosen.

Wie diese Versuche, die sich mit den in der Literatur niedergelegten decken, zeigen, ist Imido als ein Herz- und Gefäßgift zu betrachten. Bei mittelschweren Kaninchen wirken 3,0 mg immer, 2,0 mg fast immer und 1,0 mg oft letal, so daß ich auch in Rücksicht auf die späteren Versuche die letale Menge auf 1 mg berechne.

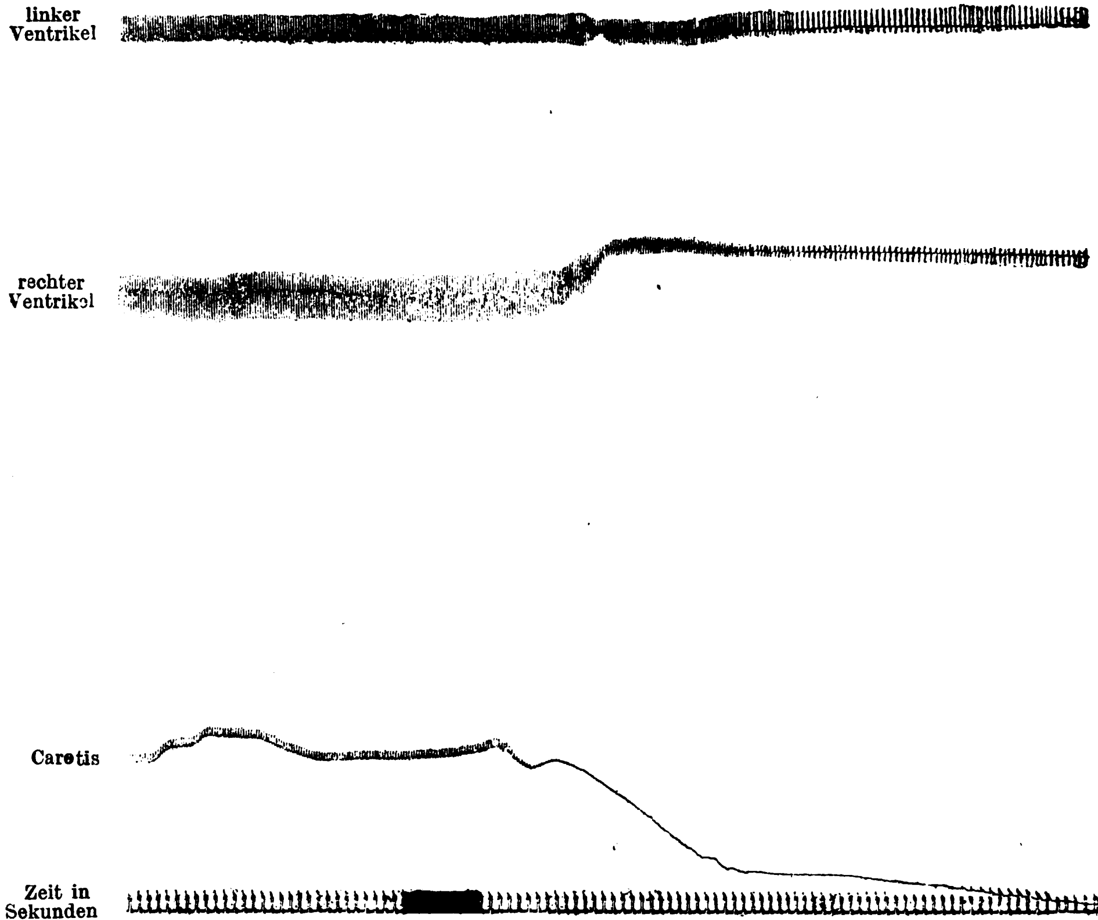
Die Schädigung des Herzens zeigt sich an der so oft letalen Wirkung der Injektion, an der stark ausgeprägten Herzerweiterung, der Blutdrucksenkung, der Arrhythmie und der Abnahme des Schlagvolumens, gemessen an der Amplitude der Carotis. Bei kleineren Dosen von 1,0 mg Imido zeigt sich oft ein differentes und individuell verschiedenes Verhalten. Es zeigt sich oft vorübergehender Blutdruckanstieg, dieser ist aber immer kurz und geht rasch in bleibenden Abfall über. Oft stellt sich, namentlich bei Steigen des Druckes, enorme Verkleinerung der Carotisamplitude ein; ich halte

es nicht für ausgeschlossen, daß diese Verkleinerung und der Blutdruckanstieg mit einer gefäßkonstringierenden Wirkung des Imido zusammenhängt, denn aus den Herzvolumkurven und aus den späteren Ventrikelkurven ist nirgends eine fördernde Wirkung auf das Herz ersichtlich.

Wie ich schon bei der Pituglandolwirkung ausführte, kann uns die Carotiskurve keinen eindeutigen Aufschluß über die Herzwirkung eines Körpers geben und auch die Plethysmogrammkurven sind nicht imstande, uns sichere Aufschlüsse über die Vorgänge im großen und kleinen Kreislauf zu geben. Ich habe deshalb mit meiner Methode versucht, die Analyse der Imidowirkung zu fördern und seinen Einfluß auf die Ventrikel zu eruieren. Diese Versuche wurden mit einer Ausnahme mit 0,5 mg Imido ausgeführt, denn diese ist typisch wirksam, aber nicht letal; ausnahmsweise erhielt ich bei dieser Dose Blutdruckanstieg und dieser stellte sich meist als Kombinationswirkung heraus.

Die Imidowirkung auf beide Ventrikel illustrieren die beiden Kurven 9 und 10. Auf beiden ist mit aller Deutlichkeit eine Volumzunahme des rechten Ventrikels mit starker Abnahme seines Schlagvolums ersichtlich, also Überdehnung desselben. Sehr deutlich zeigt sich auf den beiden Kurven der Unterschied der verschiedenen Dosierung, die kleinere von 0,5 mg hat gegenüber der größeren von 1,0 mg entschieden die mildere Wirkung, wenn sie sich auch im Prinzip völlig gleich sind. Dasselbe äußert sich auch am Carotisdruck. Im Gegensatz zum rechten sind am linken Ventrikel keine Veränderungen im Sinne einer Dilatation zu bemerken, dagegen ist eine nach und nach einsetzende Verkleinerung seines Schlagvolumens deutlich erkennbar. Diese Dilatation des rechten Ventrikels, welche auch in der Hauptsache die Ursache der im Gesamtplethysmogramm festgestellten Herzblähung ist, ist nur dann möglich, wenn sich die Gefäße des großen und des kleinen Kreislaufes prinzipiell verschieden verhalten. Diese Erscheinungen stimmen nun völlig mit den Befunden von Cloetta und Anderes überein, welche durch die Steigerung des Pulmonaldruckes, die Verkleinerung des Lungenvolumens und die verminderte O_2-Resorption den sicheren Nachweis für die gefäßverengernde Wirkung des Imido in der Lunge erbracht haben. Auf Kurve 10 sehen wir sehr deutlich eine kurz dauernde und vorübergehende Zunahme des Volumens und des Schlagvolumens des linken Ventrikels, welches durch das Auspressen von Blut aus den Lungengefäßen herzwärts bedingt ist. Ein analoges Verhalten war bei der Adrenalinwirkung ersichtlich, wo das Blut von der Peri-

pherie ins rechte Herz gepreßt wurde. Trotz dieses vermehrten Zuflusses zeigt der linke Ventrikel keine Zeichen der Stauung; es zeigt dies, daß die peripheren Gefäße erschlafft sind und keinen Widerstand für die Entleerung dieser Blutmenge bilden, dazu paßt das Verhalten des Carotisdruckes, welcher trotz der vermehrten Leistung des linken Ventrikels sinkt. Deutlicher könnte die gefäßerschlaffende

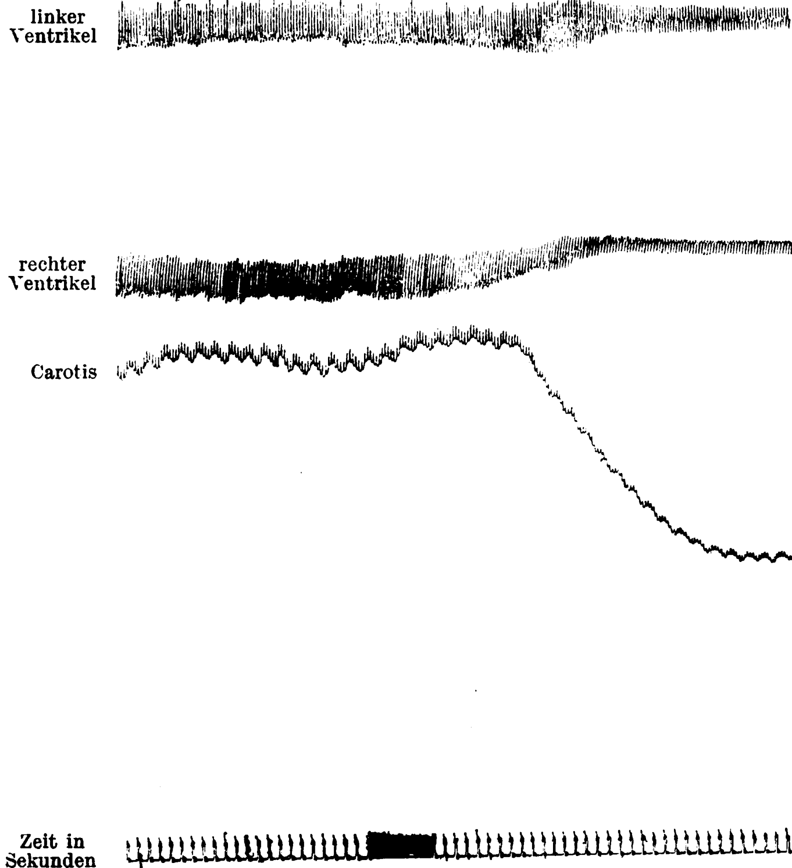


Kurve 9. Kaninchen. Bei der Marke erhält das Kaninchen 1,0 mg Imidazolyläthylamin intravenös.

Wirkung des Imido kaum demonstriert werden; würde das Fallen des Carotisdruckes auf verminderten Zufluß zum linken Herzen bezogen werden, müßte es später einsetzen.

Bei Kurve 9 ist der Einfluß der Lungengefäßkontraktion auf den rechten Ventrikel so stark, daß derselbe maximal gedehnt und insuffizient wird, so daß jetzt der Carotisdruck schon sekundär durch Blutmangel abfallen muß. Inwieweit dabei eine Schädigung der

Ventrikelmuskulatur eine Rolle spielt, ist aus Kurve 10 nicht eindeutig zu ersehen, dagegen aus Kurve 9, wo zunehmende Insuffizienz sich zeigt, und aus den vorher geschilderten Versuchen. Wäre die Carotissenkung in der Hauptsache oder allein durch verminderten Blutzufluß bedingt, so müßte sich durch Einengung der peripheren Reservoire bei intaktem Ventrikel eine erhebliche Steigerung erzielen



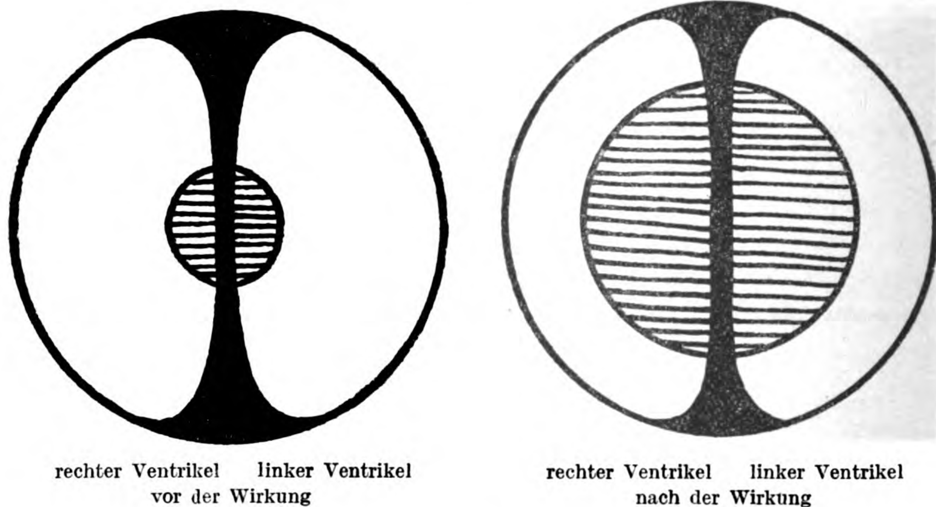
Kurve 10. Kaninchen erhält bei der Marke 0,5 mg Imidazolyläthylamin intravenös.

lassen. Aus der bisherigen Analyse ergibt sich aber eindeutig, daß drei Komponenten beim Druckabfall der Carotis beteiligt sind, nämlich: 1. Gefäßerschlaffung, 2. verminderter Zufluß zum linken Ventrikel und 3. Herzschädigung.

In ziemlich eindeutiger Weise geben uns diese Versuche, speziell die Ventrikelkurven, im Zusammenhang mit den Untersuchungen von Cloetta und Anderes Aufschluß über die durch Imidazolyläthylamin bewirkten zirkulatorischen Veränderungen. Auf die Lungengefäße

wirkt es im Sinne einer Kontraktion, auf die peripheren erschlaffend. Nur in seltenen Versuchen ist keine Senkung oder sogar ein leichter Anstieg des Blutdrucks vorhanden, dann fehlen aber auch die typischen Veränderungen der Ventrikelvolumina; es hängt dies mit der

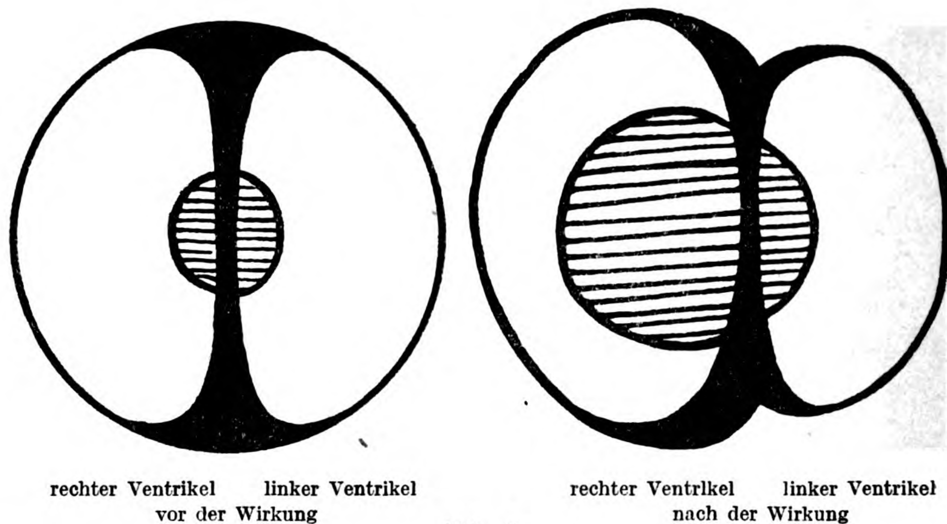
Gesamtvolumen.



rechter Ventrikel linker Ventrikel
vor der Wirkung

rechter Ventrikel linker Ventrikel
nach der Wirkung

Ventrikelvolumen.



rechter Ventrikel linker Ventrikel
vor der Wirkung

rechter Ventrikel linker Ventrikel
nach der Wirkung

Abb. 5.

schon erwähnten und in der Literatur beschriebenen individuellen Reaktion des Tieres zusammen. Auf das Myokard wirkt Imido schädigend, wie ich schon auseinandergesetzt habe. Diese Schädigung kann nicht auf Gefäßwirkung bezogen werden, denn sonst

müßte sie beim Adrenalin, das auf großen und kleinen Kreislauf auch antagonistisch wirkt, ebenfalls in Erscheinung treten.

Schematisch läßt sich die Wirkung des Imidazolyläthylamins auf das Gesamtvolumen und auf das Ventrikelvolumen des Herzens, wie dies Abb. 5 zeigt, darstellen.

Digitalisgruppe.

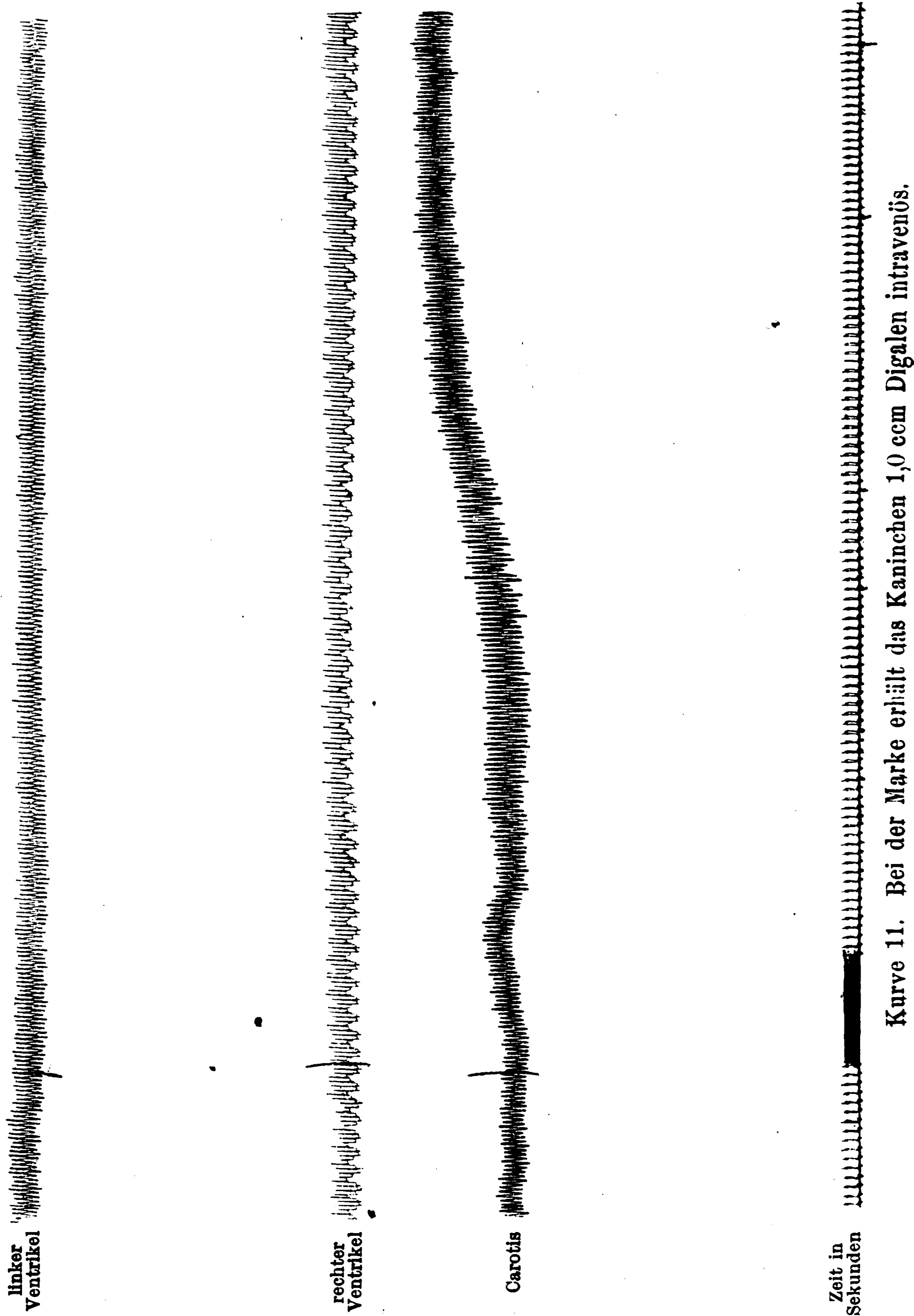
Wie bekannt, üben die Digitaliskörper auf das gesunde Herz einen geringen Einfluß aus. Da dieser zudem in der Hauptsache aus Pulsverlangsamung und Blutdruckanstieg besteht, ist somit nicht zu erwarten, daß die Volumveränderungen der Ventrikel so hervorstechende wie bei den schon erwähnten Präparaten sein werden. Dieser Annahme entsprechen auch die nach der intravenösen Applikation von Digalen gewonnenen Ventrikelkurven; es ist an ihnen eine geringe Zunahme der Systolen beider Ventrikel und eine Vermehrung des Schlagvolumens deutlich zu erkennen. Der Blutdruck steigt langsam und kontinuierlich an, die Carotisamplitude vergrößert sich und die Frequenz sinkt, alles Momente, welche im Sinne einer günstigen Beeinflussung der Zirkulation anzusprechen sind. Diese Befunde decken sich mit den in der experimentellen Literatur über Digitalis gemachten Erfahrungen, nur zeigt die Kurve 11, die die Wirkung von 1,0 ccm Digalen wiedergibt, daß beide Ventrikel in gleichem Sinn mit Schlagvolumzunahme auf die Injektion reagieren. Interessant und bemerkenswert ist eine weitere Beobachtung, die ich mit Digalen machte, sie bezieht sich auf die Kumulation. Ich konnte 5 und mehr Kubikzentimeter injizieren, ohne toxische Wirkungen zu beobachten, ferner konnte ich an länger mit Injektionen vorbehandelten Tieren mehrfach 1,0 ccm Digitalen injizieren, ohne besondere Störungen von Seiten der Zirkulation zu beobachten.

Strophanthin.

Meine Strophanthinversuche führte ich mit Strophena Zyma aus, von welchem 1,0 ccm 1 mg aktiver Substanz enthält. Die Wirkung der Strophanthine entspricht mutatis mutandis der der Digitalis, nur ist ihre Wirkung namentlich bei intravenöser Applikation eine viel intensivere und auch von kürzerer Dauer.

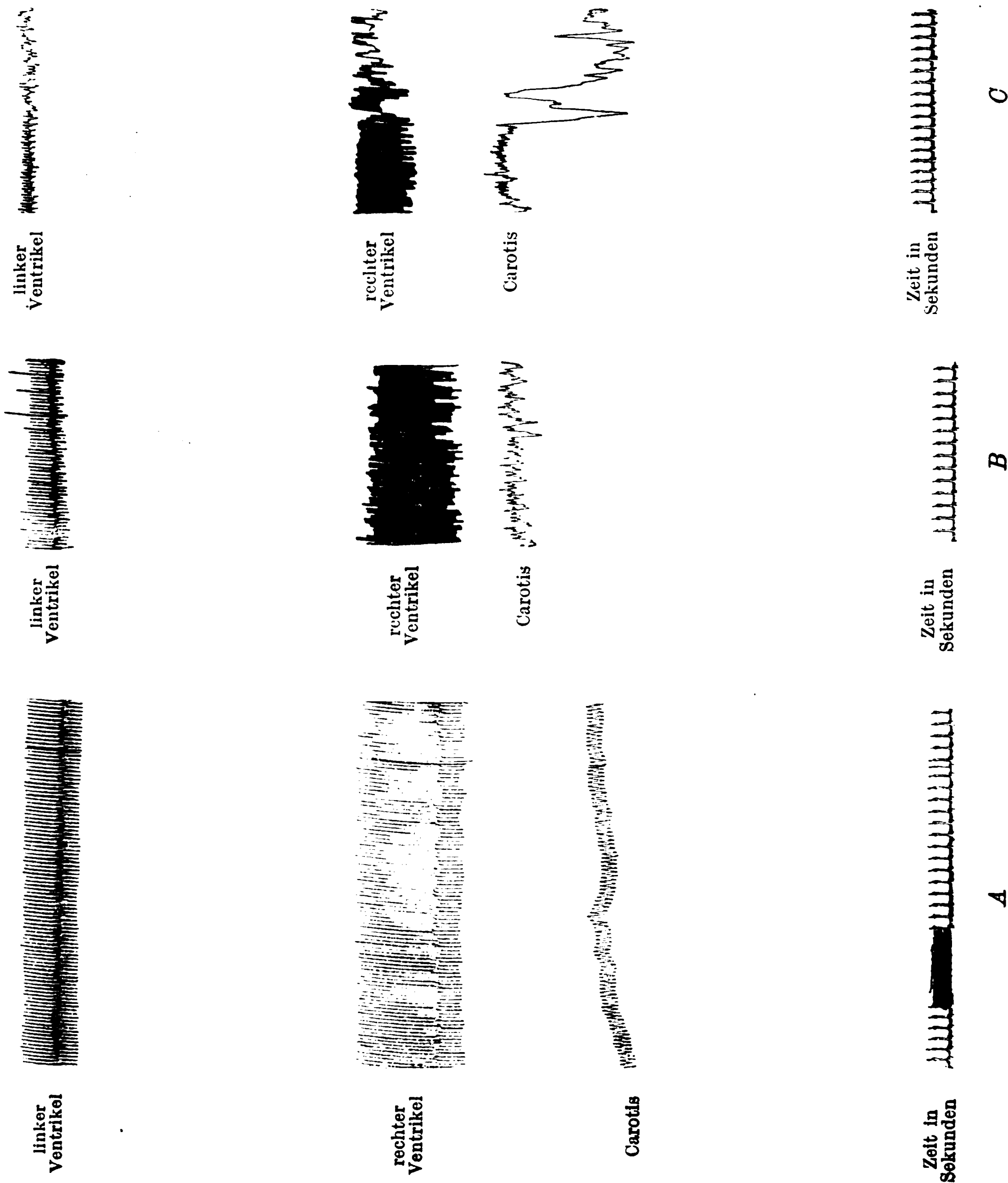
In nicht toxischen Dosen zeigen die Strophanthinkurven kein anderes Verhalten wie die Digitaliskurven. Aber im Gegensatz zur Digitalis ist die toxische Dose sehr klein. Groß berechnet als Dosis letalis 0,1—0,15 mg pro Kilo Tier, nach meinen Versuchen wirken 0,3—0,4 mg bei einem Gewicht von 2000—2500 g letal. Sobald nun die therapeutische Dose überschritten und die toxische erreicht ist, was

bei dem nahen Beieinanderliegen der beiden Grenzwerte rasch der Fall ist, stellen sich ausgesprochene und sich stets gleichbleibende Veränderungen der Ventrikelkurven und der Carotis ein. Die diastolische



Kurve 11. Bei der Marke erhält das Kaninchen 1,0 ccm Digalen intravenös.

Füllung beider Ventrikel bleibt sich gleich oder nimmt unbedeutend ab, dagegen tritt eine deutliche und zunehmende Verkleinerung der Systolen ein, durch welche das Schlagvolumen der Ventrikel bedeu-



Kurve 12. Bei der Marke erhält das Kaninchen 0,2 mg Strophene intravenös.

tend vermindert wird. Mit einem Schlag tritt an Carotis und an den Ventrikeln vollständige Arrhythmie ein, welche zum raschen Herztod führt (Herzflimmern).

Kurve 12 zeigt in instruktiver Weise die durch Strophena bewirkten Zirkulationsveränderungen. Es wurden 0,2 ccm Strophena injiziert, nachdem vorher zwei Injektionen von 0,1 mg gemacht waren; diese hatten keinen anderen Effekt als eine Blutdrucksteigerung. Abschnitt *A* zeigt die Kurve vor und sofort nach der Injektion. Abschnitt *B* 30 Sekunden später. Abschnitt *C* bei ausgebildeter toxischer Wirkung nach weiteren 30 Sekunden.

Im Abschnitt *B* zeigen sich leichte Inäqualitäten der Ventrikelaktion, welche sich noch deutlicher am Carotispuls ausbilden und dort Arrhythmien zeigen, welche als respiratorische Wellen aufzufassen sind. Da diese Irregularität bei offenem Thorax und bei O_2-Insufflation auftritt und physiologische Atembewegungen nicht in Betracht kommen, sind sie als zentrale Erregungen des Atemzentrums aufzufassen, wie solche durch Groß beim Kaninchen bei hohen, d. h. toxischen, Strophanthindosen beschrieben sind.

An der Strophanthinwirkung hat der Vagus keinen Anteil; dieselben Kurven ergeben sich mit und ohne Ausschaltung des Vagus durch Atropin.

Auch meine Versuche bestätigen die bekannte Tatsache der intensiveren Wirkung der intravenösen Strophanthininjektionen im Vergleich zur Digitalis. Toxische und therapeutische Dosen liegen eng beisammen und die toxische Wirkung äußert sich in irreparabler Myokardschädigung.

Literatur.

Anderes, Über die Wirkung einiger Uterustonika auf die Zirkulation mit spezieller Berücksichtigung des kleinen Kreislaufes. Arch. f. Gyn. Bd. 104, Hft. 1. — Börner, Ursache der Steigerung der Adrenalinwirkung auf den Kaninchenblutdruck durch Hypophysenpräparate. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 79. — Bock, Ebenda 1898, Bd. 41. — Cloetta, Über Kumulativwirkung der Digitalis. Münch. med. Woch. 1906, Nr. 47. — Derselbe, Über den Einfluß der chronischen Digitalisbehandlung auf das normale und pathologische Herz. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59. — Cloetta und Anderes, Besitzen die Lungen Vasomotoren. Ebenda Bd. 76. — Dieselben, Zur Kenntnis der Lungenvasomotoren. Ebenda Bd. 77. — Dieselben, Eine weitere Methode zur Prüfung der Lungenzirkulation. Ebenda Bd. 79. — Dieselben, Der Beweis für die Kontraktilität der Lungengefäße und die Beziehung zwischen Lungendurchblutung und O-Resorption. Ebenda Bd. 78. — Dale und Laidlaw, zitiert nach Biedl. — Cloetta und Stäubli, Beiträge zur experimentellen Pathologie der Lungenzirkulation. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 84. — Eisenheimer, Digalen. Würzburger Abhandlungen Bd. 14, Hft. 2. — Fühner, Pharm. Untersuchungen über die wirksamen Bestandteile der Hypophyse. Ztschr. f. d. ges. exp. Medizin 1913, Bd. 1. — Gerhardt, D., Über die Wirkungsweise d. blutdrucksteigernden Substanzen der Nebenniere. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44. — Hedbom, zitiert nach Biedl. — Klotz, Exp. Studien

über die blutdrucksteigernde Wirkung des Pituitrins. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 65. — Kottmann, Klinisches über Digitoxinum solubile Cloetta. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 56. — Derselbe, Die Dosierung des Digalens bei intravenöser Anwendung. Korr.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1907, Nr. 10. — Hercod, Die Dosierung des Adrenalins. Med. Klinik 1911, Nr. 28. — Heinz, Handbuch der exp. Pharmakologie und Pathologie 1905. — Guggenheim, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung der Hypophysenextrakte. Med. Klinik 1913, S. 755. — Derselbe, Beitrag zur Kenntnis des wirksamen Prinzips der Hypophyse. Bioch. Ztschr. 1914. — Liebermeister, Über intravenöse Strophanthintherapie. Med. Klinik 1908 (Beihefte). — Holste, Zur Strophanthinfrage. Exp. Path. u. Ther. 1917, Bd. 19. — Edens, Die Digitalisbehandlung 1916. — Groß, Über die Wirkung von Strophanthin und Digitoxin auf die Atmung des Kaninchens. Ztschr. f. exp. Med. 1917. — Meyer, Zur Frage der Adrenalinwirkung auf den Koronarkreislauf. Berl. klin. Woch. 1913, S. 920. — Derselbe, Über die Wirkung verschiedener Arzneimittel auf die Koronargefäße. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1912 S. 223. — Müller, Eine neue Methode zur Messung der Leistungsfähigkeit des rechten Ventrikels und deren Beeinflussung durch Medikamente. Arch. f. exp Path. u. Pharm. Bd. 81. — Mattirolo und Gamna, zitiert nach Biedl. — Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie 3. Aufl. — Nicolescu zitiert nach Börner. — Pankow, Über die Wirkung von Pituitrin auf Kreislauf und Atmung. Arch. f. die ges. Physiol. Bd. 147. — Einis, zitiert nach Biedl. — Strubell, Über intravenöse Digitalistherapie. Zentralblatt f. Herz- u. Gefäßkrankheiten 1913, Hft. 15. — Tigerstedt und Airilä, zitiert nach Börner. — Airila, zitiert nach Biedl. — Werschinin, zitiert nach Biedl. — Wolfer, Reservekraft des hypertrophischen Herzens. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 68. — Derselbe, Experimentelles zur Pharmakologie der Lungenzirkulation. Korr.-Blatt f. Schweiz. Arzte 1919, Nr. 48. — Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie 1905. — Schmiedeberg, Pharmakologie 1906. — Krehl, Pathologische Physiologie 1914. — Biedl, Innere Sekretion 1916. — Gottlieb, Über die Wirkung der Nebennierenextrakte auf Herz und Gefäße. Arch. f. exp. Pharmak. u. Path. 1900, Bd. 43. — Morawitz und Zahn, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 66. — Bonis und Susanna, Zentralbl. f. Physiol. 1909, Bd. 23. — Rothberger, Pflügers Archiv 118.

II.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br. und dem Wissenschaftlichen Laboratorium der Höchster Farbwerke.

Über die Wirkung verschiedener Gruppen der Lokalanästhetika im Lichte verschiedener Untersuchungsmethoden.

Von

Konrad Fromherz.

Einleitung.

Im Gegensatz zu dem Hauptbestand unseres Arzneischatzes sind die Lokalanästhetika mehr Hilfsmittel der chirurgischen Technik im weitesten Sinne als eigentliche Heilmittel. Wenn daher auch für alle Medikamente ein gewisses Bedürfnis für Verbesserungen besteht, so ist das ganz besonders für diese offensichtlich. Die Wünsche sind verschiedene: Man will zuverlässigere örtliche Betäubung in geringen Dosen, andrerseits keine resorptiven Allgemeinwirkungen; man hat auch manche spezielle Wünsche für die Wirkung auf andere Organe, wie Gefäße und Pupille. Man verlangt Reizlosigkeit, prompten Eintritt und genügend langes Anhalten der Wirkung. Bei den verschiedenartigen Erfordernissen der einzelnen Anwendungsgebiete drängt sich ja der Gedanke auf, daß es kaum gelingen dürfte, ein Präparat zu finden, das alle Bedürfnisse befriedigt, doch könnte man immerhin für ein ziemlich breites Anwendungsgebiet einen erheblichen Fortschritt erhoffen. Diese Hoffnungen haben aber seit einer beträchtlichen Zahl von Jahren enttäuscht. Trotzdem zahlreiche neue Präparate patentiert und für die chirurgische Therapie empfohlen wurden, war es nicht möglich, das Kokain aus seiner beherrschenden Stellung in der Oberflächenanästhesie, das Novokain aus der Leitungsanästhesie zu verdrängen. Die große Arbeit, die für diese Bestrebungen aufgewandt wurde, wäre umsonst, wenn man nicht versuchte, aus

ihr eine tiefere Einsicht in die Wirkungsweise dieser Gifte zu gewinnen.

Solche Gesichtspunkte veranlaßten vor einigen Jahren meine Veröffentlichung über Phenylurethanderivate, eine in sich geschlossene Gruppe von Lokalanästheticis, und liegen auch der vorliegenden Arbeit zugrunde. Die dort beschriebenen Präparate wurden mit drei verschiedenen Methoden auf ihre lokalanästhesierende Wirkung geprüft an der Cornea des Kaninchens, an der Haut des Reflexfrosches und am Ischiadikus des Kaninchens. Die ersten beiden Methoden, durch die die Wirkung einer Lösung auf die in einem Epithel ausgebreiteten freien Nervenendigungen geprüft wird, lieferten nahezu dieselben Ergebnisse: Die eben noch wirksamen Konzentrationen zeigten eine auffallende Übereinstimmung. Die dritte Methode dagegen, bei der ein sensibler Nervenstamm als Testobjekt dient, lieferte andere Ergebnisse, und zwar waren da einerseits schon viel schwächere Konzentrationen wirksam, andererseits ordneten sich die verschiedenen Präparate ihrer Wirksamkeit nach in einer wesentlich anderen Reihenfolge an.

Mittlerweile sind von Sollmann (15) ähnliche Vergleiche durchgeführt worden. Sollmann hat die gebräuchlichen Anästhetika, insbesondere Kokain und Novokain, mit ähnlichen verschiedenen Methoden geprüft und verglichen und dabei Zahlen gefunden, die sich mit meinen veröffentlichten und unveröffentlichten Ergebnissen weitgehend decken. Auch er fand Übereinstimmung der Werte, die an der Haut des Reflexfrosches gewonnen werden, mit den an der Kaninchencornea wirksamen Verdünnungen, während die am sensiblen Nervenstamm erhaltenen Zahlen wesentlich abweichen. Er bestätigte ferner mein früheres Ergebnis, daß Präparate, die bei der Leitungsanästhesie annähernd gleichwertig sind, trotzdem bei der Oberflächenanästhesie sehr verschieden sein können, was beispielsweise für Novokain und Kokain zutrifft, von denen das erstere am sensiblen Nervenstamm dem Kokain so gut wie gleichwertig ist, während es ihm bei der Oberflächenanästhesie bei weitem nachsteht.

Durch diese Befunde haben die Begriffe Leitungsanästhesie und Oberflächenanästhesie auch für den Pharmakologen einen Sinn erhalten, nachdem sie bisher als chirurgisch-technische Begriffe gebräuchlich waren. Man kann mithin auch nach den pharmakologischen Eigenschaften ein spezifisches Leitungsanästhetikum, wie zum Beispiel das Novokain, von einem Oberflächenanästhetikum oder Schleimhautanästhetikum, wie dem Kokain, unterscheiden, eine Scheidung, aus der sich auch für die Praxis

wichtige Folgerungen ziehen lassen müssen. Aus diesem Grunde erscheint es wünschenswert, diesen Unterschied sicherer und augenfälliger darzulegen, und das ist ein wesentlicher Zweck der vorliegenden Veröffentlichung.

Zur Methodik.

Bezüglich der Prüfungsmethoden für Lokalanästhetika kann im wesentlichen auf meine frühere Arbeit (6) und auf die von Sollmann (15) verwiesen werden. Im allgemeinen war immer unser Bestreben, individuelle Faktoren des Versuchstieres dadurch auszuschalten, daß auf der einen Seite desselben Tieres immer ein bekanntes und auf der anderen gleichzeitig ein unbekanntes Präparat geprüft wurde, von dem bekannten Präparat (Kokain oder Novokain) wurde immer die Verdünnung angewandt, die erfahrungsgemäß eben noch wirksam sein mußte, um eine auffallend starke oder schwache Empfindlichkeit des Versuchstiers zu erkennen. Im Laufe der weiteren Untersuchung eines Präparates wurde dann immer gleichzeitig von dem bekannten und dem zu prüfenden diejenige Konzentration festgestellt, die eben noch eine völlige Anästhesie bewirkt. Die Schlüsse auf die Stärke der Wirksamkeit eines Präparates wurden somit nicht aus dem raschen Eintritt oder der langen Dauer einer Wirkung, sondern allein aus der Schwäche der eben noch wirksamen Grenzkonzentrationen gezogen. Getrennte Aufmerksamkeit wurde dabei einerseits auf Reizwirkungen, andererseits auf die Geschwindigkeit von Eintritt und Abklingen der Wirkung gelenkt.

Die Prüfungsmethode an der Cornea des Kaninchens wurde vielfach für wenig zuverlässig erklärt. Morgenroth und Ginsberg (11) beschrieben eingehende Vorsichtsmaßregeln, um zu sicheren Resultaten zu gelangen. Nach meinen Erfahrungen genügt bei einiger Übung die gleichzeitige Vergleichsmethode an beiden Augen völlig, um individuelle Faktoren auszuschalten. Erforderlich ist jedoch, daß man vermeidet mit dem Reizhaar andere Stellen als die mittlere Partie der Cornea zu berühren und daß man in möglichst genau radialer Richtung einen nicht zu starken Druck ausübt, so daß ein deutlicher Eindruck in die Wölbung der Hornhaut zustande kommt. Reaktionen beim Abgleiten des Haares an der Cornea sind nicht zu berücksichtigen. Berühren oder Halten der Lider oder des Kopfes des Tieres ist zu vermeiden. Das Tier muß durch geeignete Maßnahmen veranlaßt werden, die Augen selbst zu öffnen. Ergebnisse bei Verwendung anderer Tiere sind nicht notwendig direkt vergleich-

bar. Die Cornea der Katze zum Beispiel ist der Einwirkung mancher Anästhetika wesentlich weniger zugänglich als die des Kaninchens.

Die Oberflächenanästhesie an der Froschhaut wurde am Reflexfrosch in der früher beschriebenen Weise geprüft. Es wurde nur die Aufhebung der Reaktion auf Säurereiz verwertet, nicht die Verzögerung oder Verlangsamung der Reflexbewegung. Temporarien eignen sich für diese Versuche besser als Eskulenten wegen der komplizierten Organisation der Haut der letzteren. Die Versuche wurden im allgemeinen bei erhaltener Zirkulation ausgeführt. Die nach der Gefäßlähmung durch den Nackenstich beim frischen Präparat vorhandene träge Zirkulation hat nach meinen Erfahrungen den Verlauf der Versuche nicht wesentlich geändert, gegenüber Versuchen mit völliger Ausschaltung der Zirkulation durch Beseitigung des Herzens. Andererseits stören bei dieser letzteren Versuchsmethode zu häufig die Schock- und Absterbeerscheinungen der Präparate.

Über die Prüfung am Ischiadikus des Kaninchens ist meinen früheren Bemerkungen nichts hinzuzufügen. Nicht zuletzt die Tierknappheit war Veranlassung, daß sich dazu noch die Prüfung am Hüftnerven des Frosches einbürgerte. Sollmann hat die Lösungen der Anästhetika am Plexus ischiadicus einwirken lassen, indem er nach Entfernung der Eingeweide des Reflexfrosches aus der Bauchwand einen Sack bildete und in diesen Sack einen Tampon mit der zu prüfenden Lösung einbrachte. Diese Methode hat den Nachteil, daß sie keinen Vergleich von zwei Präparaten an den beiden Seiten des gleichen Tieres zuläßt. Ich habe deshalb die Leitungsanästhesie am Ischiadikus des Frosches immer so geprüft, daß ich die beiden Hüftnerven am Oberschenkel freilegte, einen kleinen Tampon mit der zu prüfenden Lösung unter den Nerven einzog und einen zweiten darüber legte, so daß der Nerv in der zu prüfenden Lösung gebadet wurde. Meine Ergebnisse mit dieser Methode decken sich genau mit den von Sollmann am Plexus ischiadicus gewonnenen. Indem wir so an den beiden Beinen desselben Tieres immer ein neues Präparat mit einem bekannten vergleichen konnten, haben wir auch hier bei der Bewertung der Ergebnisse auf eine Verzögerung oder Verlangsamung der Reflexbewegung, die durch Säurereiz oder Kneifen der Pfote ausgelöst wurden, keinen Wert gelegt, sondern nur auf eine völlige Aufhebung der sensiblen Leitung. War die erreicht, dann konnte immer durch Auslösen von Reflexen von höher gelegenen Hautstellen aus gezeigt werden, daß die motorische Leitung noch intakt war und eine Allgemeinnarkose nicht eingetreten war. Nach Eintritt der Anästhesie wurden die

Tampons entfernt, die Umgebung der Nerven mit Ringerlösung ausgespült und weiter beobachtet, innerhalb welcher Zeit die normale Leitfähigkeit der Nerven wieder eintrat.

Es ist auch bei dieser Methode dringend zu beachten, daß die Empfindlichkeit des Nerven für ein Anästhetikum keineswegs immer dieselbe ist. Es müssen erhebliche Schwankungen des Verhaltens der Frösche in dieser Beziehung mit der Jahreszeit berücksichtigt werden. Das geht besonders deutlich aus dem Vergleich der Versuche Nr. 86ff. mit 90ff. hervor, die zeigen, daß Anästhetika am sensiblen Nervenstamm des Frosches während der Laichzeit im April schon in äußerst starken Verdünnungen wirken, während nach Abschluß der Laichzeit Ende Juni wesentlich höhere Konzentrationen erforderlich sind. Es sind jedoch auch innerhalb derselben Jahreszeit individuelle Schwankungen der Empfindlichkeit für die Wirkung der Anästhetika nicht selten, ebenso wie leicht festzustellen ist (vgl. S. 60ff.), daß ein Reflexpräparat, das mehrere Tage brauchbar bleibt, allmählich für den Angriff der Anästhetika immer empfindlicher wird, d. h. durch immer stärkere Verdünnungen schon anästhesiert wird. Deshalb ist es unzulässig, die Versuche lediglich mit einem Präparat allein anzustellen oder für die Wirksamkeit eines Anästhetikums absolute Zahlen anzugeben. Man muß immer vergleichen und die an einem etwas von der Norm abweichenden Tiermaterial gewonnenen Ergebnisse entsprechend korrigieren.

Ferner kann nicht selten beobachtet werden, daß bei einem Reflexfrosch die beiden Ischiadici durch die gleiche anästhesierende Lösung verschieden rasch anästhetisch werden (vgl. Versuch 23 u. 23a). Solche Präparate können deshalb auch bei vergleichenden Untersuchungen zu Trugschlüssen führen, die nur dadurch zu vermeiden sind, daß man die Versuche wiederholt und am gleichen Reflexpräparat mehrere Versuche anstellt, bei denen die an den beiden Seiten verwendeten Lösungen vertauscht werden. Diese Verhältnisse sind im Versuchsteil berücksichtigt und unter Ausscheidung von Versuchen, die an abnorm reagierenden Fröschen angestellt waren, nur die zuverlässigen Ergebnisse angeführt.

Sowohl bei der Prüfung an der Froschhaut als am Ischiadikus werden die Anästhetika nur in neutralen Lösungen geprüft, um die von Gros (7) bzw. Protz (13) festgestellte Wirkung der Dissoziation der Chlorhydrate der anästhesierenden Basen durch das Alkalikarbonat der Ringerlösung auszuschalten. Für die Froschhaut wurden Lösungen in destilliertem Wasser, für den Ischiadikus in 0,9%iger Kochsalzlösung verwendet, um auch die anästhesierende Kaliumwirkung auszuschalten.

Die von Braun zuerst beschriebene, neuerdings von Rhode (14) geübte Prüfungsmethode durch intrakutane Injektion und Beobachtung der Empfindlichkeit der entstandenen Quaddel schafft für die Wirkung der Anästhetika Verhältnisse, die etwa in der Mitte zwischen denen der Ischiadikusmethode und der Oberflächenanästhesie liegen. Wir haben über diese Methode keine eigenen Erfahrungen, doch scheinen die mit ihr erzielten Ergebnisse dem gekennzeichneten Verhältnis zu entsprechen.

Auf die Prüfung der Präparate am motorischen Nerven wurde im allgemeinen verzichtet, da die Einwirkung der Anästhetika auf diesen Teil der Nervenstämme in der Regel wieder eine völlig andere ist, als die Wirkung auf die sensible Leitung, und da für den praktischen Gebrauch die Wirkung auf die letztere ausschlaggebend ist.

Versuchsteil.

Gemischte Kohlensäureester.

Zunächst wurde eine Gruppe von Präparaten geprüft, die chemisch mit der früher beschriebenen Gruppe der Phenylurethanderivate große Verwandtschaft haben. Es handelt sich um gemischte Ester der Kohlensäure[1]). Einerseits war die Kohlensäure durchweg mit dem Alkamin des Novokains, dem Diäthylaminoäthanol, verbunden, andererseits mit Phenol oder einem einfachen Phenolderivat. Zur Veranschaulichung der chemischen Verwandtschaft dieser verschiedenen Gruppen von Präparaten eignet sich am besten der unter Nr. II beschriebene p-Aminophenolkohlensäurediäthylaminoäthylester (Formel III).

(I.) $H_2N{\cdot}C_6H_4 - COOC_2H_4N(C_2H_5)_2$ Novokain
(II.) $H_2N{\cdot}C_6H_4{\cdot}NH{\cdot}COOC_2H_4N(C_2H_5)_2$ Phenylurethanderivat
(III.) $H_2N{\cdot}C_6H_4{\cdot}O{\cdot}COOC_2H_4N(C_2H_5)_2$ Kohlensäureester

Der Unterschied gegen Novokain besteht in der Einschiebung eines Sauerstoffatoms zwischen Phenyl- und Karboxylgruppe; genau wie früher bei den Phenylurethanderivaten an derselben Stelle eine NH-Gruppe eingeschoben war. Während man früher vorwiegend den Alkaminrest variiert hat, nicht selten auch an der Phenylgruppe Substituenten einzuführen versucht hat, ist hier die Aminobenzoesäure des Novokains zunächst durch Phenylkarbaminsäure, dann durch

1) Die Präparate wurden sämtlich im wissenschaftlichen Laboratorium der Höchster Farbwerke dargestellt; sie sind durch D. R. P. Nr. 287805 geschützt. Veröffentlichung des chemischen Teils erfolgt gleichzeitig durch den Darsteller Herrn Dr. Bockmühl im Archiv für Pharmazie.

p-Aminophenolkohlensäure ersetzt worden. Im weiteren wurden an der Phenylgruppe des Kohlensäureesters Substituenten eingeführt, unter Gesichtspunkten, die sich im Laufe der Prüfung der Wirkung der Präparate ergaben.

I. Phenolkohlensäurediäthylaminoäthylester.

Das in diese Gruppe gehörige Derivat des nicht substituierten Phenols ist als einfachstes Stammpräparat von Interesse, wenn auch seine Eigenschaften die typischen pharmakologischen Wirkungen der Gruppe nicht am ausgesprochensten zeigen. Das Präparat ist weniger giftig als das Novokain. Für die Maus sind 20 mg tödlich, für das Kaninchen ist die tödliche Dosis 150—200 mg pro Kilo.

Versuch 1.

Kaninchen von 1200 g Gewicht erhält 0,2 g Präparat I in die Ohrvene: sofort Umsinken, Erstickungskrämpfe, dann liegt das Tier mehrere Minuten wie tot, das Leben wird bei fortdauernder Herztätigkeit durch künstliche Atmung erhalten. Nach 3 Minuten wieder spontane Atmung, dann rasche Erholung. Das Tier sitzt und frißt wieder. Nach $^3/_4$ Stunde treten erneut Krämpfe von der Form der Phenolvergiftung auf, an denen das Tier eingeht.

Versuch 2.

Kaninchen von 1400 g Gewicht.

11,12 Uhr: Injektion von 1,6 ccm $10\,^0/_0$iger Lösung in die Ohrvene. Injektionsdauer 20 Sekunden. Schon während der Injektion treten Krämpfe auf. Nach Schluß der Injektion: Seitenlage, Atemstillstand, Narkose. Durch künstliche Atmung kommt

11,14 Uhr die Atmung wieder in Gang. Krämpfe der Extremitäten, auf Reiz Reflexkrämpfe.

11,15 Uhr: Beginn von Versuchen, sich wieder aufzurichten, zunächst von Krämpfen unterbrochen. Nach $^1/_2$ Minute: sitzt wieder.

11,16 Uhr: Keine Krämpfe mehr. Noch etwas spastisch.

11,17 Uhr: Auf Reiz: läuft wieder; dann ohne Befund.

An der Cornea des Kaninchens besitzt dieser Phenolkohlensäureester nur sehr geringe Wirkung:

Versuch 3.

Kaninchen reagiert an beiden Corneae prompt auf dünnes Haar.

11,25 Uhr: Erhält in den Bindehautsack jedes Auges je einen Tropfen: Links $50\,^0/_0$ Präparat I. Rechts $2\,^0/_0$ Novokain. Links lebhafte Abwehrbewegungen, Zukneifen des Auges.

11,26 Uhr: Links völlige Anästhesie. Rechts fast Anästhesie.

11,27 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.

11,30 Uhr: Unverändert. Links Konjunktiva gerötet.

11,34 Uhr: Links wieder Reaktion. Rechts noch Anästhesie.

11,40 Uhr: Links normale Reaktion; Bindehaut gerötet und geschwollen. Rechts noch Anästhesie.

11,47 Uhr: Unverändert.

11,53 Uhr: Beiderseits wieder normale Reaktion. Konjunktiva links unverändert.

Versuch 4.

Frisches Kaninchen. Reaktion auf dünnes Haar beiderseits prompt.

1,32 Uhr: Links 25% Präparat I. Rechts 2% Novokain.

1,34 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie der Cornea.

1,38 Uhr: Links Reaktion. Rechts noch Anästhesie.

1,39—1,45 Uhr: Unverändert.

1,49 Uhr: Links normale Reaktion. Rechts starke Hypästhesie.

1,51 Uhr: Unverändert.

2,04 Uhr: Beiderseits normal.

Im Gegensatz zu der geringen Wirkung an der Cornea ist der Phenolkohlensäureester am sensiblen Nervenstamm stark wirksam:

Versuch 5.

Kaninchen. Beide Ischiadici präpariert.

12,10 Uhr: Reaktion rechts auf Rollenabstand 13 cm und 65°, links auf 13 cm und 55°. Rechts $^1/_4$% 4-Antipyrylkarbaminsäurediäthylaminoäthylester, links $^1/_{16}$% Präparat I.

12,45 Uhr: Reaktion rechts auf Rollenabstand 11 cm. Links desgleichen auf 11 cm Rollenabstand.

1,15 Uhr: Rechts Rollenabstand 8,5 cm, links 11 cm.

Versuch 6.

Frisches Kaninchen. Beide Ischiadici präpariert.

2,50 Uhr: Reaktion beiderseits auf Rollenabstand 13 cm und 60°.

2,55 Uhr: Rechts $^1/_{16}$% Novokain. Links $^1/_{16}$% Präparat I. Beide in 0,9% Kochsalzlösung.

3,50 Uhr: Rechts Rollenabstand 13 cm und 20°. Links Rollenabstand 13 cm und 30°.

3,55 Uhr: Rechts $^1/_8$% Novokain. Links $^1/_8$% Präparat I.

4,30 Uhr: Rechts Rollenabstand 12 cm. Links Rollenabstand 12 cm.

Versuch 7.

22. VI. 21. Esculenta. Hirn durch Nackenstich zerstört. Reaktion auf Kneifen der Pfoten und auf 2% Essigsäure sofort lebhaft. Beide Ischiadici präpariert.

11,42 Uhr: Linken Ischiadikus in $^1/_2$% Novokain. Rechten Ischiadikus in 1% Präparat I gebadet.

11,50 Uhr: Beiderseits träge Reaktion.

11,58 Uhr: Links völlige Anästhesie. Rechts keine deutliche Reaktion auf Kneifen.

12,10 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.
12,28 Uhr: Unverändert. Beiderseits ausgespült.
12,45 Uhr: Links noch Anästhesie, rechts deutliche Reaktion.
12,55 Uhr: Beiderseits wieder prompte Reaktion.

Versuch 8.

22. VI. 1921. Esculenta, dekapitiert. Beide Ischiadici präpariert. Beiderseits prompte Reaktion auf 2% Essigsäure und Kneifen.

2,27 Uhr: Linken Ischiadikus in 1/2% Präparat I, rechten in 1/4% Novokain.

3,00 Uhr: Beiderseits noch prompte Reaktion. Lösungen beiderseits erneut.

3,30 Uhr: Links noch deutliche, stark abgeschwächte Reaktion. Rechts normale Reaktion.

3,32 Uhr: Erneut links 1/2% Präparat I, rechts 1/4% Novokain.
3,47 Uhr: Beiderseits noch schwache Reaktion. Lösungen erneut.
4,00 Uhr: Beiderseits reaktionslos.

Versuch 9.

23. VI. 1921. Esculenta, mager, dekapitiert am 21. VI., beide Ischiadici präpariert. Reaktion beiderseits prompt und lebhaft.

9,25 Uhr: Linken Ischiadicus in 1% Präparat I, rechten in 1/2% Novokain.

9,48 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.
10,00 Uhr: Unverändert. Beiderseits ausgespült.
10,22 Uhr: Links noch Anästhesie, rechts prompte Reaktion.
11,05 Uhr: Beiderseits deutliche Reaktion.

Versuch 10.

Zur Prüfung der Zersetzlichkeit des Phenolkohlensäurediäthylaminoäthylesters wurden 4 g Substanz in Wasser gelöst und die innerhalb 43 Stunden gebildete Kohlensäure in einem Kaliapparat quantitativ aufgefangen. Gefunden: 0,0896 g CO_2 : 12% der Theorie.

II. p-Aminophenolkohlensäurediäthylaminoäthylester.

Durch Einführung der Aminogruppe in p-Stellung tritt eine wesentliche Entgiftung des Phenols ein. Im Hinblick darauf konnte auch erwartet werden, daß man in dem entsprechenden Kohlensäureester ein sehr ungiftiges Präparat erhält. Das Präparat wurde zunächst als Dichlorhydrat dargestellt, das für die Tierversuche in den Lösungen mit 1 Mol. Natronlauge neutralisiert wurde. Später wurde es auch in Form des besser haltbaren Zitrats verwendet. Die in den Versuchen angegebenen Zahlen sind im letzteren Fall durch Umrechnen auf das Monochlorhydrat erhalten, sofern nicht ausdrücklich die Konzentration in Zitrat angegeben wird. Das Prä-

parat zeichnet sich durch große Ungiftigkeit aus, die intravenöse Vergiftung durch äußerst raschen Ablauf. Die tödliche Dosis für die Maus ist 25 mg, für das Kaninchen bei intravenöser Injektion 0,15 g pro Kilo. Subkutan sind für das Kaninchen 3 g Chlorhydrat pro Kilo tödlich.

Versuch 11.

Kaninchen von 1900 g Gewicht erhält 2 ccm $6\,^0/_0$ige Lösung Chlorhydrat intravenös: eine Minute Krämpfe, Atemkrämpfe, dann rasche Erholung. Nach $1\,^1/_2$ Minuten läuft das Tier wieder normal, noch etwas erregt umher.

Versuch 12.

Anderes Kaninchen von 1900 g Gewicht erhält 4 ccm $6\,^0/_0$ige Lösung Chlorhydrat intravenös = 126 mg pro Kilo. Erst Atemstillstand, einige Züge künstliche Atmung, dann Krämpfe der Extremitäten, Laufkrämpfe, nach 2 Minuten wieder normal.

Versuch 13.

Kaninchen von 1180 g Gewicht erhält 3 ccm $8\,^0/_0$ige Lösung des Zitrats intravenös = 0,12 g Chlorhydrat pro Kilo: Nach kurzen Krämpfen tot durch Atemstillstand.

Versuch 14.

Kaninchen von 1400 g Gewicht erhält 15 ccm $8\,^0/_0$ige Lösung des Zitrats subkutan, entsprechend 0,52 g Chlorhydrat pro Kilo: Das Tier bleibt völlig ohne Befund.

Versuch 15.

Kaninchen von 1000 g Gewicht erhält 3 g Chlorhydrat in 15 ccm Wasser gelöst subkutan: Nach 10 Minuten entwickeln sich leichte Krämpfe, dann schlaffe Seitenlage, narkotische Erscheinungen, unter denen das Tier nach 70 Minuten eingeht.

An der Cornea hat das Präparat eine sehr geringe anästhesierende Wirkung:

Versuch 16.

Kaninchen. Cornea, Reaktion prompt auf dünnes Haar.

4,40 Uhr: Erhält 2 Tropfen $50\,^0/_0$ige Lösung des Zitrates in den rechten Bindehautsack. Da nicht sofort eine Wirkung eintritt, wird das Eintropfen wiederholt.

4,43 Uhr: Noch Reaktion. Erneut.

4,47 Uhr: Anästhesie. Eintropfen nicht mehr wiederholt.

4,49 Uhr: Noch Hypästhesie.

4,54 Uhr: Wieder normale Reaktion.

Etwas besser wirkt das Präparat auf die Nervenendigungen der Froschpfote:

Versuch 17.

Rana temporaria, dekapitiert am Vortag. Reaktion auf Druck und Säure an beiden Pfoten prompt und lebhaft.

9,09 Uhr: Linkes Bein in 20%igen Aminophenolkohlensäureester, rechtes Bein in 2%iges Novokain eingetaucht (beide Lösungen enthielten, erstere infolge der Neutralisation, 4% Kochsalz).

9,19 Uhr: Beiderseits auf Druck sofort Reaktion; auf 2% Essigsäure links nach 5 Sekunden, rechts nach 1 Sekunde.

9,21 Uhr: Wieder in dieselben Lösungen eingetaucht.

9,31 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie der Pfoten.

Versuch 18.

Rana temporaria, dekapitiert am Vortag.

9,47 Uhr: Reaktion auf Druck und 2% Essigsäure beiderseits prompt und lebhaft. Linkes Bein in 10%igen Aminophenolkohlensäureester (+ 2% Kochsalz), rechtes Bein in 1%iges Novokain (+ 2% Kochsalz) eingetaucht.

9,57 Uhr: Beiderseits noch prompte Reaktion.

9,59 Uhr: Wieder eingetaucht wie oben.

10,09 Uhr: Reaktion auf Druck links träge, rechts normal; auf 2% Essigsäure links nach 5 Sekunden träge, rechts nach 1 Sekunde normal.

10,10 Uhr: Wieder eingetaucht.

10,20 Uhr: Links völlige Anästhesie auf Druck und Säure, rechts noch prompte Reaktion.

Demgegenüber ist die anästhesierende Wirkung des Präparates am sensiblen Nervenstamm eine ganz wesentlich stärkere:

Versuch 19.

3. XII. 1913. Kaninchen, beide Ischiadici präpariert.

5,30 Uhr: Reaktion beiderseits auf Rollenabstand 13 cm und 75°. Rechten Ischiadikus in $^{1}/_{16}$%igen Aminophenolkohlensäureester, linken Ischiadikus in $^{1}/_{32}$% Urethanonovokainchlorhydrat[1]) gebadet.

6,10 Uhr: Rechts völlige Anästhesie (Rollenabstand 10 cm), links 13 cm und 40°. Lösungen in derselben Weise erneut.

6,35 Uhr: Rechts Anästhesie, links Reaktion auf Rollenabstand 13 cm und 40°. Rechts $^{1}/_{16}$% Aminophenolkohlensäureester erneut, links $^{1}/_{16}$% Urethanderivat.

7,00 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.

Versuch 20.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert.

12,00 Uhr: Reaktion beiderseits auf 13 cm und 65°. Rechts $^{1}/_{16}$% Präparat II, links $^{1}/_{16}$% Novokain.

12,35 Uhr: Beiderseits Reaktion auf 13 cm und 30°, Lösungen beiderseits erneut.

---

1) s. Dieses Archiv 1914, Bd. 76, S. 287.

1,00 Uhr: Keine weitere Änderung.

1,10 Uhr: Rechts $^1/_8$% Präparat II, links $^1/_8$% Novokain.

1,40 Uhr: Rechts Reaktion auf 13 cm und 20°. Links auf 13 cm und 0°.

2,10 Uhr: Reaktion auf 13 cm und 10°, links auf 12 cm.

Versuch 21.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert.

11,00 Uhr: Reaktion beiderseits auf 13 cm und 65°. Links $^1/_{16}$% Novokain, rechts $^1/_{16}$% Präparat II.

11,30 Uhr: Beiderseits Reaktion auf 13 cm und 0°.

12,00 Uhr: Beiderseits Reaktion auf 12 cm. Rechts scheint die Reaktion etwas lebhafter als links.

Am Ischiadikus des Reflexfrosches entspricht die Wirkung des p-Aminophenolkohlensäureesters nur $^1/_4$ der Novokainwirkung:

Versuch 22.

24. XI. 1921. Esculenta, dekapitiert, schon mehrfach zu den gleichen Versuchen gebraucht; beide Ischiadici präpariert, Reaktion auf Säure und taktilen Reiz der Pfote beiderseits prompt und lebhaft.

3,10 Uhr: Rechts 1% Präparat II, neutralisiert, in 0,9% Kochsalz frisch gelöst; links $^1/_4$% Novokain in 0,9% NaCl.

3,15 Uhr: Links noch prompte Reaktion, rechts völlige Anästhesie auf Druck und Säure.

3,30 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.

3,55 Uhr: Beiderseits ausgespült.

4,00 Uhr: Links schwache Reaktion, rechts Anästhesie.

Versuch 23.

Esculenta, dekapitiert, schon wiederholt zu gleichen Versuchen gebraucht. Beide Ischiadici präpariert; Reaktion auf taktilen Reiz beiderseits prompt, auf 2% Essigsäure beiderseits gut nach 2 Sekunden.

24. XI. 1921. 2,04 Uhr: Links $^1/_2$% Novokain, rechts 1% Präparat II in 0,9% NaCl.

2,11 Uhr: Links völlige Anästhesie, rechts noch schwache Reaktion auf Druck und Säure.

2,22 Uhr: Links völlige Anästhesie, rechts auf Säure Anästhesie, auf starken Druck noch Reaktion.

2,27 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.

2,42 Uhr: Beiderseits unverändert. Ausgespült.

2,57 Uhr: Beiderseits prompte Reaktion, auf Säure noch etwas träge, links wie rechts.

3,30 Uhr: Beiderseits wieder Reaktion wie vor dem Versuch.

Versuch 23a.

Derselbe Frosch wie in Versuch 23.

25. XI. 1921. 9,50 Uhr: Reaktion auf taktilen Reiz beiderseits prompt, auf 2% Essigsäure nach 2 Sekunden deutlich.

9,58 Uhr: Links 1 % Präparat II, rechts 1/4 % Novokain in 0,9 % NaCl.
10,20 Uhr: Links völlige, rechts fast völlige Anästhesie, nur auf starken Druck noch schwache Reaktion.
10,30 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.
10,38 Uhr: Ausgespült.
10,52 Uhr: Links noch reaktionslos, rechts schwache Reaktion.
11,00 Uhr: Beiderseits wieder prompte Reaktion wie zu Beginn des Versuchs.

Ein Vergleich der Versuche 23 und 23a ergibt, daß die 1/4 %ige Novokainlösung und die 1 %ige Lösung des gemischten Kohlensäureesters gleichwertig sind, die gefundenen Unterschiede nur an dem Reflexpräparate liegen.

Versuch 24.

Esculenta von 60 g Gewicht, ♂. Dekapitiert 24. XI. 1921 p. m.
25. XI. 10,40 Uhr: Beide Ischiadici präpariert. Reaktion auf taktilen Reiz beiderseits prompt und lebhaft, auf Säure beiderseits nach 1 Sekunde.
10,46 Uhr: Links 1 % Präparat II neutralisiert, rechts 1/4 % Novokain in 0,9 % NaCl.
10,56 Uhr: Beiderseits noch prompte Reaktion.
11,30 Uhr: Unverändert.
12,00 Uhr: Links noch schwache Reaktion auf starken Druck, rechts völlige Anästhesie.
12,07 Uhr: Beiderseits Lösungen erneut wie oben; links frische Lösung 1 % Präparat II.
12,18 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.
12,28 Uhr: Unverändert. Ausgespült.
12,33 Uhr: Links schwache Reaktion, rechts noch Anästhesie.
12,49 Uhr: Beiderseits wieder normale Reaktion.

In seiner Zersetzlichkeit scheint sich der p-Aminophenolkohlensäureester von dem Phenolkohlensäureester wenig zu unterscheiden:

Versuch 25.

3,0 g Substanz in 100 ccm Wasser gelöst. Während 16stündigen Stehens Kohlensäure in Kaliapparat quantitativ aufgefangen, ergab 0,0338 g CO_2 : 11 % der Theorie.

III. p-Amino-2-Kresolkohlensäurediäthylaminoäthylester.

Die außerordentlich schlechte Haltbarkeit der ersten beiden untersuchten Präparate in Lösungen wie in Substanz schloß jede Aussicht auf praktische Verwendbarkeit aus. Andererseits schien gerade die Labilität der Substanzen in ursächlicher Beziehung zu der überraschend geringen Giftigkeit, insbesondere des p-Aminophenolkohlensäureesters zu stehen. Weitere Derivate wurden deshalb dargestellt in der Absicht, die Zersetzlichkeit zu verringern, ohne

jedoch den ganzen Charakter der Gruppe grundsätzlich zu ändern. Es wurden deshalb Präparate dargestellt und untersucht, die am Phenyl neben der Kohlensäureestergruppe in o-Stellung durch Methylgruppen substituiert waren. Das o-Kresolderivat zeigte wenig Unterschied gegenüber dem p-Aminophenolderivat: Die tödliche Dosis für die Maus ist 30 mg, die tödliche Dosis für das Kaninchen bei intravenöser Injektion 160 mg.

Versuch 26.

Kaninchen von 1300 g Gewicht erhält 0,2 g Aminokresolkohlensäureester, Zitrat intravenös: Tod durch Atemstillstand.

Versuch 27.

Kaninchen von 1400 g Gewicht erhält 0,2 g desselben Präparates intravenös: Überlebt nach den in Versuch 12 beschriebenen Vergiftungserscheinungen.

An der Cornea hat das Präparat nur in hohen Konzentrationen schwach anästhesierende Wirkung:

Versuch 28.

14. IX. 1921. Kaninchen. Cornea, Reaktion beiderseits prompt auf dünnes Haar.

1,08 Uhr: Ins linke Auge etwa 20%ige übersättigte Lösung des o-Kresolesterzitrats.

1,09 Uhr: Auge leicht zugekniffen, keine Anästhesie.

1,10 Uhr: Wiederholt erneut eingetropft.

1,11 Uhr: Links Anästhesie auf dickes Haar.

1,15 Uhr: Nur noch Hypästhesie.

1,20 Uhr: Auf dickes Haar prompte Reaktion, auf dünnes Haar keine Reaktion.

1,25 Uhr: Beiderseits wieder normale Reaktion auf dünnes Haar.

Am sensiblen Nervenstamm des Kaninchens steht das o-Kresolderivat dem p-Aminophenolderivat an anästhesierender Wirkung deutlich, doch nicht sehr erheblich nach:

Versuch 29.

Kaninchen. Beide Ischiadici präpariert.

11,15 Uhr: Reaktion beiderseits auf 13 cm und 65°. Links etwas stärker.

11,18 Uhr: Rechten Ischiadicus in $^1/_{16}$% Novokain, linken in $^1/_{16}$% Aminokresolester.

11,40 Uhr: Rechts Reaktion auf 12 cm schwach, auf 13 cm und 0° negativ; links Reaktion auf 12 cm stark, auf 13 cm und 0° negativ.

12,04 Uhr: Rechts 12 cm, links 13 cm und 30°.

12,10 Uhr: Rechts $^1/_{16}$% Novokain erneut, links $^1/_8$% Aminokresolester.

12,35 Uhr: Rechts Reaktion auf 13 cm und 20°, links Reaktion auf 13 cm und 0°.

Versuch 30.

Kaninchen. Beide Ischiadici präpariert.

4,15 Uhr: Reaktion beiderseits auf 13 cm und 65°.

4,18 Uhr: Rechts $^1/_8$%-p-Aminophenolester (II), links $^1/_8$% p-Aminokresolester (III).

4,38 Uhr: Reaktion rechts gleich links, auf 13 cm und 30°. Lösungen erneut.

5,00 Uhr: Reaktion rechts gleich links, auf 11 cm.

Versuch 31.

Kaninchen. Beide Ischiadici präpariert.

3,35 Uhr: Reaktion beiderseits auf 13 cm und 65°.

3,37 Uhr: Rechts $^1/_8$% p-Aminophenolester (II), links $^1/_8$% p-Aminokresolester (beide Präparate als Zitrate).

4,15 Uhr: Rechts Reaktion auf 13 cm und 20°, links auf 13 cm und 40°. Lösungen beiderseits erneut.

4,45 Uhr: Rechts Reaktion auf 13 cm und 10°, links auf 13 cm und 20°.

Ähnlich fielen Versuche am Hüftnerv des Froschs aus:

Versuch 32.

Esculenta. 24 Stunden vor dem Versuch Hirn durch Nackenstich zerstört.

12,20 Uhr: Reaktion auf Kneifen beiderseits prompt. Auf 2%ige Essigsäure links nach 4 Sekunden, rechts nach 7 Sekunden.

12,25 Uhr: Links $^1/_2$% Kresolesterzitrat, rechts $^1/_4$% Novokain.

12,34 Uhr: Beiderseits noch normale Reaktion.

12,42 Uhr: Beiderseits träge Reaktion.

12,52 Uhr: Beiderseits noch ganz schwache Reaktion.

2,00 Uhr: Links noch immer auf starken Reiz schwache Reaktion, rechts Anästhesie.

2,01 Uhr: Beiderseits erneut wie oben.

Bis 2,36 Uhr: Keine Veränderung. Ausgespült.

2,46 Uhr: Beiderseits wieder normale Reaktion.

Versuch 33.

Reflexfrosch. Dekapitiert 20. I. 1921.

21. I. 2,45 Uhr: Reaktion auf Kneifen beiderseits prompt. Auf 2%ige Essigsäure beiderseits nach 2 Sekunden lebhaft.

2,55 Uhr: Links 1% Aminokresolester, rechts $^1/_4$% Novokain auf Ischiadikus.

3,03 Uhr: Beiderseits noch schwache Reaktion.

3,14 Uhr: Beiderseits noch angedeutete Reaktion.

3,17 Uhr: Lösungen erneut.

3,29 Uhr: Links auf starken Druck noch immer schwache Reaktion, echts Anästhesie.

Versuch 34.

Esculenta. Dekapitiert 20. V. 1921.

21. V. Beide Ischiadici präpariert. Reaktion auf Kneifen und 2%ige Essigsäure beiderseits prompt und lebhaft. Allgemein etwas übererregbar.

9,25 Uhr: Links $^1/_4$% Novokain, rechts 1% Aminokresolester, in Kochsalzlösung, auf Ischiadikus.

9,50 Uhr: Beiderseits noch positive, doch träge Reaktion.

10,07 Uhr: Links völlige Anästhesie, rechts noch schwache Reaktion.

10,25 Uhr: Unverändert. Lösungen erneut.

10,50 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.

11,00 Uhr: Unverändert. Ausgespült. Alsbald danach rechts wieder Reaktion.

11,15 Uhr: Links träge Reaktion, rechts normal.

11,22 Uhr: Beiderseits normal.

Auch bei der Oberflächenanästhesie an der Haut des Reflexfrosches besitzt das Präparat eine schwache anästhesierende Wirkung:

Versuch 35.

Temporaria. Dekapitiert 25. V. 1921 mittags.

27. V. 1,20 Uhr: Reaktion auf 2%ige Essigsäure nach 1—2 Sekunden lebhaft, auf Kneifen beiderseits prompt.

1,28 Uhr: Linkes Bein in 5% Novokain, rechtes Bein in 20% Aminokresolester eingetaucht.

1,50 Uhr: Aus der Lösung. Linkes Bein völlig anästhetisch auf Kneifen und Säurereiz; rechtes Bein auf 2%ige Essigsäure nach 1 Sekunde noch sehr lebhafte Reaktion.

1,53 Uhr: Rechtes Bein wieder in 20% Aminokresolester eingetaucht.

2,24 Uhr: Aus der Lösung. Rechts nach 2 Sekunden immer noch lebhafte Reaktion.

Der p-Aminokresolkohlensäurediäthylaminoäthylester ist in Substanz trocken aufbewahrt jahrelang unzersetzt haltbar. Die Lösungen jedoch nehmen an Wirksamkeit bald ab, sind aber ebenfalls haltbarer als die der zuerst beschriebenen Präparate:

Versuch 36.

22. VII. 1919. Aminokresolester 5 Jahre in Standflasche trocken aufbewahrt (Zitrat). Kaninchen. Beide Ischiadici präpariert.

4,45 Uhr: Reaktion beiderseits auf 13 cm und 55°.

4,47 Uhr: Auf linken Ischiadikus $^1/_{16}$% Novokain, rechts $^1/_{16}$% Aminokresolester.

5,02 Uhr: Reaktion links 11 cm, rechts 13 cm und 20°.

5,04 Uhr: Erneut wie 4,47 Uhr.

5,17 Uhr: Reaktion links auf 11 cm, rechts 13 cm.

5,21 Uhr: Links $^1/_8$% Novokain, rechts $^1/_8$% Aminokresolester.

5,35 Uhr: Beiderseits Reaktion auf R.A. 10 cm.

IV. vic.-m-Xylenolkohlensäurediäthylaminoäthylester.

Durch Einführung einer zweiten Methylgruppe neben der Kohlensäureestergruppe sollte eine weitere Verbesserung der Stabilität erreicht werden. Der Erfolg entsprach auch einigermaßen den Erwartungen. Der m-Xylenolester ist als Chlorhydrat in Substanz jahrelang unzersetzt haltbar und auch in Lösung, sowie im physiologischen Versuch ausgesprochen stabiler, wenn er auch die Beständigkeit des Novokains nicht erreicht. Die tödliche Dosis für die Maus bei subkutaner Injektion ist 12 mg. Schon bei der intravenösen Vergiftung des Kaninchens zeigt sich die geringe Spaltbarkeit des m-Xylenolesters in dem protrahierteren Verlauf der Vergiftungen und der ganz wesentlich größeren Giftigkeit. Die tödliche Dosis ist 20 mg pro Kilo; subkutan ist die Verwandtschaft mit den erst beschriebenen Kohlensäureestern eine ausgesprochenere: es wird von Kaninchen noch 1 g pro Kilo vertragen.

Versuch 37.

Kaninchen von 1435 g Gewicht erhält 36 mg m-Xylenolester in 4%iger Lösung in die Ohrvene: Sofort tot, ohne Erscheinungen.

Versuch 38.

Kaninchen von 1300 g Gewicht erhält

10,45 Uhr: 1 ccm 2%ige Lösung m-Xylenolester innerhalb 10 Sekunden in die Ohrvene gespritzt: Seitenlage, Krämpfe, dann Atemstillstand, vorübergehend künstliche Atmung.

10,49 Uhr: Wieder Andeutung spontaner Bewegung auf Reiz.

10,51 Uhr: Hat sich auf der Vorderhand wieder aufgerichtet.

10,52 Uhr: Sitzt wieder in halber Bauchlage.

10,53 Uhr: Läuft wieder normal, noch etwas träge.

11,30 Uhr: Frißt wieder.

Versuch 39.

Kaninchen von 1350 g Gewicht erhält

8,35 Uhr: 1 g m-Xylenolester in 20%iger Lösung subkutan.

8,40 Uhr: Sinkt plötzlich um in Seitenlage unter schwach ausgeprägten Krämpfen und Zuckungen am ganzen Körper. Mäßig tiefe Narkose. Cornealreflex noch erhalten. Herz und Atmung ohne Befund. Leichte Krämpfe wiederholen sich.

8,55 Uhr: Die Krämpfe haben nachgelassen. Das Tier versucht den Kopf zu heben und reagiert auf Reize.

9,00 Uhr: Noch Seitenlage des Rumpfes.

9,25 Uhr: Sitzt und läuft wieder normal.

Bei der Oberflächenanästhesie hat der m-Xylenolester eine schwache Wirkung, wenn auch wesentlich stärker als die erst beschriebenen Kohlensäureester:

Versuch 40.

Kaninchen. Cornea 5. IX. 1921. Reaktion auf dünnes Haar beiderseits prompt.

10,30 Uhr: Ins linke Auge 1 Tropfen 2% Novokain, rechts 4% m-Xylenolester.

10,32 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.

10,36 Uhr: Links noch Anästhesie, rechts wieder schwache Reaktion.

10,39 Uhr: Links Anästhesie, rechts normale Reaktion.

10,50 Uhr: Links wieder schwache Reaktion.

10,53 Uhr: Beiderseits wieder normale Reaktion.

Besser anästhesiert das Präparat an der Haut des Reflexfrosches:

Versuch 41.

Temporaria. Dekapitiert 25. V. 1921.

26. V. 10,00 Uhr: Reaktion auf 2%ige Essigsäure beiderseits nach 1—2 Sekunden lebhaft. Auf Kneifen beiderseits prompt.

10,03 Uhr: Linkes Bein in 5% Novokain, rechtes Bein in 2% m-Xylenolester.

10,18 Uhr: Beide Pfoten auf 2% Essigsäure anästhetisch. Auf Kneifen noch Reaktion.

Versuch 42.

Temporaria. Dekapitiert 25. V. 1921.

26. V. 10,30 Uhr: Reaktion auf Kneifen beiderseits prompt. Auf 2%ige Essigsäure beiderseits nach 1 Sekunde sehr lebhaft.

10,35 Uhr: Linkes Bein in $2^1/_2$%iges Novokain, rechtes Bein in 1%igen m-Xylenolester eingetaucht.

10,45 Uhr: Links reagiert Pfote auf 2%ige Essigsäure nach 10 Sekunden schwach, rechts entsprechend nach 2—3 Sekunden schwach.

10,48 Uhr: Wieder in dieselben Lösungen eingetaucht.

11,00 Uhr: Linkes Bein auf 2%ige Essigsäure unempfindlich, rechtes Bein nach 13 Sekunden noch schwache Reaktion.

11,03 Uhr: Wieder eingetaucht.

11,33 Uhr: Linkes Bein auch auf Kneifen anästhetisch, rechtes Bein auf 2%ige Essigsäure völlig anästhetisch. Auf Kneifen noch Reaktion. Auf Kneifen anderer Hautstellen prompte Reaktion.

Am sensiblen Nervenstamm hat der m-Xylenolester eine gute, der des Novokains noch überlegene Wirkung:

Versuch 43.

Kaninchen. Beide Ischiadici präpariert.

12,40 Uhr: Reaktion beiderseits auf 13 cm und 60°.

12,43 Uhr: Rechts $^1/_{32}$% Novokain, links $^1/_{32}$% m-Xylenolester.

1,00 Uhr: Reaktion beiderseits schwach auf 11 cm.

1,30 Uhr: Reaktion beiderseits auf 11 cm; rechts stark, links schwach.

Versuch 44.

20. I. 1921. Reflexfrosch. Beide Ischiadici präpariert. Beiderseits prompte Reaktion.

5,02 Uhr: Links 1:1000 m-Xylenolester, rechts $^1/_4$ % Novokain auf Ischiadikus.

5,07 Uhr: Links träge Reaktion, rechts normal.

5,15 Uhr: Beiderseits Anästhesie.

5,25 Uhr: Unverändert. Ausgespült.

5,38 Uhr: Links Anästhesie, rechts Reaktion.

6,15 Uhr: Links träge Reaktion, rechts normal.

6,35 Uhr: Beiderseits normal.

Versuch 45.

20. I. 1921. Reflexfrosch. Beide Ischiadici präpariert. Reaktion beiderseits prompt.

6,30 Uhr: Links 1:4000 m-Xylenolester, rechts $^1/_4$ % Novokain.

6,45 Uhr: Beiderseits Anästhesie.

6,55 Uhr: Unverändert. Ausgespült.

7,08 Uhr: Links normale Reaktion, rechts träge Reaktion.

7,16 Uhr: Beiderseits normale Reaktion.

Versuch 46.

20. V. 1921. Esculenta von 50 g Gewicht. Frisch dekapitiert. 9 Uhr a. m. beide Ischiadici präpariert.

10,40 Uhr: Reaktion auf Kneifen beiderseits prompt, auf 2 %ige Essigsäure sofort sehr lebhaft.

10,41 Uhr: Links $^1/_8$ % Novokain, rechts $^1/_8$ % m-Xylenolester.

11,00 Uhr: Beiderseits noch normale Reaktion.

11,20 Uhr: Links noch deutliche Reaktion, rechts fast völlige Anästhesie.

11,30 Uhr: Links noch Reaktion, rechts Anästhesie auf Säure und auf Kneifen.

11,32 Uhr: Links $^1/_4$ % Novokain, rechts $^1/_8$ % m-Xylenolester erneut.

11,50 Uhr: Links noch Reaktion, rechts Anästhesie.

11,56 Uhr: Nochmals erneut wie 11,32 Uhr.

Bis 12,45 Uhr: Unverändert. Links Reaktion, rechts Anästhesie.

12,46 Uhr: Links $^1/_2$ % Novokain, rechts $^1/_8$ % m-Xylenolester erneut.

1,20 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.

1,23 Uhr: Beiderseits ausgespült.

1,32 Uhr: Links normale, rechts deutliche Reaktion.

1,50 Uhr: Beiderseits normale Reaktion.

Versuch 47.

20. V. 1921. Esculenta. Dekapitiert 9,00 Uhr a. m.

12,55 Uhr: Nach Präparation beider Ischiadici Reaktion auf Kneifen beiderseits prompt, auf 2 %ige Essigsäure sofort lebhaft.

12,57 Uhr: Links $^1/_4$ % Novokain, rechts $^1/_4$ % m-Xylenolester.

1,17 Uhr: Links noch Reaktion, rechts völlige Anästhesie.

Bis 1,55 Uhr: Unverändert.
1,55 Uhr: Links $^1/_2$% Novokain, rechts $^1/_4$% m-Xylenolester erneut.
2,15 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie. Ausgespült.
2,40 Uhr: Links prompte Reaktion, rechts noch Anästhesie.
3,20 Uhr: Unverändert.
3,40 Uhr: Beiderseits wieder Reaktion.

Aromatische Alkohole.

Es war von erheblichem Interesse, mit den bekannten und in der Praxis sehr verbreiteten Präparaten von günstiger anästhesierender Wirkung und mit einer solchen Gruppe von neuen Präparaten die Eigenschaften der neuerdings insbesondere von amerikanischer Seite (8) als lokale Anästhetika empfohlenen aromatischen Alkohole zu vergleichen und damit ein objektives Urteil über die Unterschiede in der Allgemeinwirkung und der Wirkung auf einzelne Organe zu gewinnen. Im folgenden seien nur die Versuche mit Phenyläthylalkohol und Saligenin beschrieben. Von beiden rühmen die amerikanischen Autoren, daß sie die Wirkung des Novokains auf den sensiblen Nerven wenigstens erreichen, dabei aber erheblich weniger giftig seien.

Für die Maus ist die Giftwirkung des Phenyläthylalkohols schwer zu bestimmen, der Schwerlöslichkeit des Präparates wegen. Für das Kaninchen sind 110 mg pro Kilo intravenös tödlich. Danach ist das Präparat etwa halb so giftig wie das Novokain.

Versuch 48.

Es wurde eine 5%ige Lösung von Phenyläthylalkohol unter Zuhilfenahme von Alkohol hergestellt. Dieselbe enthielt 25% Äthylalkohol.

4. I. 1921. 1,07 Uhr: Kaninchen von 1650 g Gewicht erhält 2,6 ccm Phenyläthylalkohol langsam in die Ohrvene eingespritzt. Mit Schluß der Injektion liegt das Tier in tiefer Narkose. Nur Cornealreflex noch schwach positiv.

1,12 Uhr: Reflexe durch Kneifen der Beine wieder nachweisbar.
1,15 Uhr: Richtet den Kopf etwas auf.
1,17 Uhr: Das Tier sitzt wieder.

Versuch 49.

Kaninchen von 1700 g Gewicht erhält 3,7 ccm 5% Phenyläthylalkohol langsam in die Ohrvene eingespritzt. Nach Beendigung der Injektion Narkose; Cornealreflex erloschen, Kaubewegungen, dann Atemstillstand. Nach kurzer Wiederbelebung der Atmung: Herzstillstand, tot.

Versuch 50.

(Kontrolle mit Äthylalkohol allein.) Kaninchen von 1650 g Gewicht erhält 3 ccm 30%igen Alkohol langsam intravenös eingespritzt. Abgesehen

von einem etwas schläfrigen Eindruck, den das Tier macht, sind keine Erscheinungen zu beobachten. Seitenlage auch passiv nicht ertragen. Auf Reize immer prompte Reaktion.

Die folgenden Versuche zeigen die Wirkung des Phenyläthylalkohols bei der **Oberflächenanästhesie**:

Versuch 51.

Kaninchen. Cornea, Reaktion beiderseits prompt auf dünnes Haar.

3,44 Uhr: Links 1% Kokain in Bindehautsack: Keine Reaktion, keinen Reiz. Rechts 1% Phenyläthylalkohol: Starke Abwehrreaktion.

3,45 Uhr: Links Anästhesie, rechts nur Hypästhesie.

3,48 Uhr: Unverändert.

3,57 Uhr: Beiderseits nur noch Hypästhesie.

Versuch 52.

Kaninchen. Cornea, Reaktion beiderseits prompt auf dünnes Haar.

4,16 Uhr: Links 1% Kokain, rechts 2% Phenyläthylalkohol in Bindehautsack. Links keine Abwehrreaktion, rechts Zukneifen und Zucken.

4,18 Uhr: Beiderseits Anästhesie der Cornea. Bindehaut links blaß, rechts gerötet, rechtes Auge zugekniffen.

4,28 Uhr: Noch beiderseits Anästhesie.

4,38 Uhr: Links Reaktion, rechts Anästhesie.

4,48 Uhr: Unverändert.

5,10 Uhr: Links normale, rechts schwache Reaktion.

5,25 Uhr: Beiderseits normale Reaktion.

Versuch 53.

Kaninchen. Cornea, Reaktion beiderseits auf dünnes Haar lebhaft.

10,54 Uhr: Links 1% Phenyläthylalkohol, rechts 1% Novokain in Bindehautsack. Links lebhafte Abwehr; Zukneifen des Auges.

10,55 Uhr: Links Anästhesie, rechts normale Reaktion.

10,58 Uhr: Beiderseits lebhafte Reaktion.

11,02 Uhr: Links 2% Phenyläthylalkohol, rechts 2% Novokain.

11,03 Uhr: Links Anästhesie, rechts nur Hypästhesie.

11,13 Uhr: Links normale Reaktion, rechts noch Hypästhesie.

11,22 Uhr: Erneut links 2% Phenyläthylalkohol, rechts 2% Novokain.

11,23 Uhr: Beiderseits Anästhesie.

11,33 Uhr: Beiderseits wieder schwache Reaktion.

Versuch 54.

Temporaria, dekapitiert. Reaktion auf 2%ige Essigsäure beiderseits lebhaft nach 1 Sekunde.

3,54 Uhr: Linkes Bein in 1% Kokain, rechtes Bein in 1% Phenyläthylalkohol eingetaucht.

4,00 Uhr: Beiderseits reaktionslos auf 2 % ige Essigsäure und Kneifen. Abgespült.

4,14 Uhr: Beiderseits auf 2 % ige Essigsäure wieder schwache Reaktion nach 3 Sekunden.

Versuch 55.

Temporaria, dekapitiert.

11,32 Uhr: Reaktion auf 2 % ige Essigsäure beiderseits lebhaft nach 2 Sekunden, auf Kneifen sofort.

11,37 Uhr: Linkes Bein in 1 % Phenyläthylalkohol, rechtes Bein in 1 % Novokain.

11,47 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie auf Säure und Kneifen.

11,50 Uhr: Abgespült.

11,53 Uhr: Links noch Anästhesie, rechts auf Kneifen wieder Reaktion.

11,58 Uhr: Beiderseits auf Kneifen wieder Reaktion.

12,20 Uhr: Auch auf 2 % ige Essigsäure wieder Reaktion. Links nach 20, rechts nach 4 Sekunden.

Am sensiblen Nervenstamm des Frosches zeigt sich ebenfalls eine recht günstige Wirkung des Phenyläthylalkohols:

Versuch 56.

Reflexfrosch. Beide Ischiadici präpariert. Beiderseits prompte Reaktion auf Kneifen und Säure.

11,41 Uhr: Links 1/4 % Novokain, rechts 1/2 % Phenyläthylalkohol.

11,52 Uhr: Links noch Reaktion, rechts Anästhesie.

11,55 Uhr: Links noch schwache Reaktion, rechts Anästhesie.

12,05 Uhr: Unverändert. Links 1/4 % Novokain erneut.

12,20 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.

Versuch 57.

Esculenta von 60 g Gewicht, dekapitiert. Beide Ischiadici präpariert. Reaktion beiderseits auf Kneifen prompt und lebhaft; auf n/10 HCl nach 1 Sekunde lebhaft.

3,57 Uhr: Links 1/8 % Novokain, rechts 1/8 % Phenyläthylalkohol.

4,25 Uhr: Beiderseits noch prompte Reaktion.

4,30 Uhr: Links 1/4 % Novokain, rechts 1/4 % Phenyläthylalkohol.

4,47 Uhr: Beiderseits Anästhesie.

4,51 Uhr: Beiderseits ausgespült.

5,00 Uhr: Links noch Anästhesie, rechts schwache Reaktion.

5,05 Uhr: Links noch Anästhesie, rechts normale Reaktion.

5,15 Uhr: Unverändert.

Versuch 58.

19. XII. 1920. Temporaria, frisch dekapitiert. Beide Ischiadici präpariert.

4,00 Uhr: Reaktion auf n/10 Salzsäure beiderseits nach 6 Sekunden, auf Kneifen sofort.

4,16 Uhr: Links 1/4 % Novokain, rechts 1/4 % Phenyläthylalkohol.

4,27 Uhr: Auf n/10 Salzsäure beiderseits reaktionslos. Auf Kneifen links noch schwache Reaktion.

4,33 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.
4,43 Uhr: Unverändert. Ausgespült.
4,45 Uhr: Rechts Reaktion, links Anästhesie.
4,55 Uhr: Beiderseits normale Reaktion.

Versuch 59.

4. I. 1921. Temporaria, frisch dekapitiert. Ischiadici präpariert.
6,25 Uhr: Reaktion beiderseits prompt auf Kneifen.
6,30 Uhr: Links $^1/_4$ % Phenyläthylalkohol, rechts $^1/_4$ % Novokain auf Ischiadikus.
6,38 Uhr: Links völlige Anästhesie, rechts noch prompte Reaktion.
7,00 Uhr: Links wieder schwache Reaktion, rechts normale Reaktion. Links $^1/_2$ % Phenyläthylalkohol, rechts $^1/_2$ % Novokain.
7,16 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie. Ausgespült.
7,24 Uhr: Beiderseits wieder prompte Reaktion.

Dem Phenyläthylalkohol steht das Saligenin in seiner Wirkung nahe. Die Giftigkeit ist sehr gering:

Versuch 60.

Kaninchen von 1200 g Gewicht erhält 2 ccm 10%ige Lösung Saligenin in die Ohrvene.
2,26 Uhr: Injektion. Nach der Injektion Umsinken. Reflexe auf Reiz der Extremitäten erhalten. Atmung und Herztätigkeit ohne Befund. Mit dem Kopf Versuche, sich aus Seitenlage aufzurichten.
2,29 Uhr: Noch halbe Seitenlage. Reflexe deutlich, keine Krämpfe. Auffallende Peristaltik.
2,31 Uhr: Versucht sich aufzusetzen, sinkt wieder in Seitenlage.
2,35 Uhr: Sitzt wieder. Passive Seitenlage noch ertragen.
2,44 Uhr: Wieder ziemlich ohne Befund. Noch etwas schläfrig.

Versuch 61.

Kaninchen von 1350 g Gewicht erhält 3 ccm 10%ige Lösung Saligenin in die Ohrvene.
2,44 Uhr: Langsame Injektion.
2,45 Uhr: Atemstillstand. Herztätigkeit erhalten. Nach künstlicher Atmung wieder spontane Atmung. Seitenlage, Cornealreflex erhalten. Auf Kneifen der Extremitäten keine Reflexe. Keinerlei Krampferscheinungen.
2,46 Uhr: Cornealreflex erloschen. Tod durch Atemstillstand.

Versuch 62.

Kaninchen von 1400 g Gewicht.
8. IX. 1921. 7,47 Uhr: Erhält 0,8 g Saligenin in 8 ccm Wasser gelöst subkutan.
4,00 Uhr p. a.: Bleibt ohne Befund.
9. IX. Bleibt völlig ohne Befund.

Folgende Versuche zeigen die anästhesierende Wirkung des Saligenins:

Versuch 63.

Kaninchen. Cornea, Reaktion beiderseits prompt auf dünnes Haar.

11,04 Uhr: Links 10% Saligenin, rechts 1% Kokain.

11,05 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie. Linkes Auge geschlossen, Conjunctiva gerötet. Rechtes Auge offen, Conjunctiva blaß.

11,15—11,30 Uhr: Unverändert.

11,55 Uhr: Links noch Anästhesie; Conjunctiva stark geschwollen und gerötet. Rechtes Auge ohne Befund.

12,08 Uhr: Links auf dickes Haar sehr schwache Reaktion.

12,18 Uhr: Beiderseits Reaktion auf dünnes Haar.

Versuch 64.

Kaninchen. Cornea, Reaktion beiderseits prompt auf dünnes Haar.

1,28 Uhr: Links 1% Kokain, rechts 2% Saligenin.

1,30 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie, rechtes Auge zugekniffen.

1,32 Uhr: Beiderseits noch Anästhesie. Rechtes Auge geöffnet. Conjunctiva gerötet.

1,40 Uhr: Links Anästhesie, rechts wieder Reaktion.

1,43 Uhr: Links Anästhesie, rechts wieder normale Reaktion.

1,53 Uhr: Unverändert.

2,03 Uhr: Beiderseits prompte Reaktion auf dünnes Haar.

Versuch 65.

13. IX. 1921. Temporaria von 30 g Gewicht. 8,00 Uhr a. m. dekapitiert. Reaktion auf Druck beiderseits prompt. Auf 2%ige Essigsäure nach 1 Sekunde lebhaft.

2,54 Uhr: Linkes Bein in 4% Novokain, rechtes Bein in 1% Saligenin eingetaucht.

3,04 Uhr: Auf Druck und Säure beiderseits reaktionslos. Abgespült. Von höher gelegenen Hautstellen noch prompte Reaktion.

14. IX. Reaktion auf Druck und Säure beiderseits wieder prompt.

Versuch 66.

13. IX. 1921. Temporaria von 30 g Gewicht. Reaktion auf Druck sofort, auf 2%ige Essigsäure nach 1 Sekunde beiderseits lebhaft.

3,30 Uhr: Linkes Bein in 2% Novokain, rechtes Bein in ½% Saligenin eingetaucht.

3,40 Uhr: Beiderseits träge Reaktion auf Druck; auf Säure nach 2 Sekunden beiderseits lebhaft. Wieder eingetaucht.

3,50 Uhr: Auf Druck beiderseits träge Reaktion; auf Säure nach 1 Sekunde.

3,51 Uhr: Linkes Bein in 4% Novokain, rechtes Bein in 1% Saligenin eingetaucht.

4,03 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie auf Druck und Säure. Abgespült.

14. IX. Reaktion auf Druck beiderseits prompt, auf $2\,^0/_0$ige Essigsäure nach 2 Sekunden.

Die anästhesierende Wirkung des Saligenins am Nervenstamm zeigen folgende Versuche:

Versuch 67.

24. VI. 1921. Esculenta, dekapitiert, beide Ischiadici präpariert. Reaktion beiderseits prompt auf Kneifen und $2\,^0/_0$ige Essigsäure.

12,03 Uhr: Links $^1/_2\,^0/_0$ Novokain, rechts $^1/_2\,^0/_0$ Saligenin.
12,08 Uhr: Links Anästhesie, rechts noch Reaktion.
12,13 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.
12,25 Uhr: Unverändert. Ausgespült.
12,29 Uhr: Links noch Anästhesie, rechts prompte Reaktion.
12,42 Uhr: Unverändert.
1,00 Uhr: Links schwache, rechts prompte Reaktion.
1,12 Uhr: Beiderseits normale Reaktion.

Versuch 68.

Reflexfrosch, präpariert wie oben. Reaktion beiderseits prompt auf Kneifen und $2\,^0/_0$ige Essigsäure.

9,56 Uhr: Links $^1/_4\,^0/_0$ Novokain, rechts $^1/_4\,^0/_0$ Saligenin.
10,08 Uhr: Beiderseits noch normale Reaktion.
10,20 Uhr: Unverändert. Beiderseits erneut wie 9,56 Uhr.
10,50 Uhr: Unverändert. Links $^1/_2\,^0/_0$ Novokain, rechts $^1/_2\,^0/_0$ Saligenin.
11,05 Uhr: Beiderseits träge Reaktion.
11,16 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.
11,32 Uhr: Unverändert. Beiderseits ausgespült.
11,37 Uhr: Links noch Anästhesie, rechts prompte Reaktion.
11,48 Uhr: Beiderseits prompte Reaktion.

Versuch 69.

Esculenta, Vorbereitung wie oben. Reaktion beiderseits prompt.

1,40 Uhr: Links $^1/_4\,^0/_0$ Novokain, rechts $^1/_4\,^0/_0$ Saligenin.
2,05 Uhr: Unverändert. Beiderseits normale Reaktion.
2,08 Uhr: Links $^1/_2\,^0/_0$ Novokain, rechts $^1/_2\,^0/_0$ Saligenin.
2,13 Uhr: Beiderseits noch normale Reaktion.
2,23 Uhr: Beiderseits noch schwache Reaktion.
2,28 Uhr: Lösungen erneut wie 2,08 Uhr.
2,48 Uhr: Beiderseits noch schwache Reaktion.
3,05 Uhr: Links Anästhesie. Rechts noch deutliche Reaktion. Rechts $^1/_2\,^0/_0$ Saligenin erneut.
3,30 Uhr: Unverändert. Rechts nochmals Saligenin erneut.
3,40 Uhr: Auch rechts nur noch ganz schwache Reaktion.
3,47 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.

Die Reizwirkung des Saligenins war schon durch die Versuche 63 und 64 zu erkennen, und wurde noch weiter durch intrakutane Injektion am Kaninchenohr geprüft:

Versuch 70.

12. IX. 1921. Kaninchen erhält 10,00 Uhr a. m. ins linke Ohr 0,3 ccm 10%iges Novokain, ins rechte Ohr 0,3 ccm 10%iges Saligenin intrakutan injiziert. Beiderseits wurde die Injektion an der Dorsalfläche des Ohrs zwischen oberem und mittlerem Drittel, zwischen Randgefäßen und Zentralgefäßen beigebracht. Beiderseits bildete sich eine Quaddel an der Dorsalfläche.

11,00 Uhr: Links schwache, rechts starke Rötung der Injektionsstelle.

13. IX. Links fast völlig reaktionslos, rechts noch starke Rötung, die jedoch nicht mehr zugenommen hat.

15. IX. Links reaktionslos, rechts umschriebene ziemlich starke Rötung in Zweimarkstückgröße.

17. IX. Links: Ohr ohne Befund. Rechts: In über zweimarkstückgroßer Ausdehnung ist das Ohr an der Injektionsstelle gerötet und geschwollen, die Haut in Blasen abgehoben. Wo diese geplatzt: Sekretion.

19. IX. Die Entwicklung einer Nekrose am rechten Ohr schreitet fort. Später: Verheilung unter Narbenbildung.

Versuch 71.

14. IX. 1921. Kaninchen erhält 9,00 Uhr a. m. ins linke Ohr 0,3 ccm 10%iges Novokain, ins rechte Ohr 0,3 ccm 10%iges Saligenin intrakutan. Technik wie Versuch 70.

12,00 Uhr: Links sehr wenig ausgedehnte Injektion der Einstichstelle, rechts Rötung des Ohrs in erheblicher Ausdehnung.

15. IX. Links: Ohr reaktionslos. Rechts: Ohr als Ganzes stark geschwollen und gerötet, besonders in der Umgebung der Injektionsstelle.

16. IX. Die Schwellung des rechten Ohrs hat noch zugenommen.

19. IX. Allgemeine Schwellung des rechten Ohrs jetzt vermindert. Örtlich um die Injektionsstelle in Markstückgröße noch starke Infiltration und Beginn oberflächlicher Nekrose. Heilung unter Narbenbildung.

Versuch 72.

14. IX. 1921. 11,40 Uhr: Kaninchen erhält ins linke Ohr 0,3 ccm 10%iges Novokain, ins rechte Ohr 0,3 ccm 10%iges Saligenin. Technik wie Versuch 70.

15. IX. Am linken Ohr ist die Injektionsstelle durch leichte Blutung und umschriebene Rötung zu erkennen. Rechts: Injektion der Gefäße in wesentlich größerer Ausdehnung.

17. IX. Linkes Ohr ohne Befund, rechts Rötung und Schwellung in der Umgebung der Injektionsstelle. Beginn der Nekrose in pfennigstückgroßer Ausdehnung.

19. IX. Am rechten Ohr hat die örtliche Entzündung und Nekrosenbildung an Intensität und Ausdehnung zugenommen. Heilung unter Narbenbildung.

Novokain und Kokain.

Zum Vergleich der verschiedenen beschriebenen Präparate ist eine gesonderte Gegenüberstellung von Novokain und Kokain unerläßlich. Es seien deshalb einige Versuchsbeispiele angeführt. Vergleich am Kaninchenischiadikus:

Versuch 73.

12. VII. 1914. Kaninchen, beide Ischiadici präpariert.

4,55 Uhr: Reaktion beiderseits auf 13 cm Rollenabstand und 65° Neigung. Rechts $^1/_{16}$ % Novokain, links $^1/_{16}$ % Kokain.

5,10 Uhr: Beiderseits Reaktion auf 13 cm und 30°. Lösungen erneut.

5,25 Uhr: Rechts Reaktion auf 13 cm und 30°, links auf 13 cm und 15°.

5,42 Uhr: Rechts $^1/_8$ % Novokain, links $^1/_8$ % Kokain.

6,00 Uhr: Rechts Reaktion auf 12 cm, links auf 13 cm. Lösungen nochmals erneut.

6,20 Uhr: Rechts Reaktion auf 13 cm, links auf 12 cm.

Vergleich am Froschischiadikus:

Versuch 74.

Esculenta von 50 g Gewicht, frisch, dekapitiert 15. IX. 1921. 8,00 Uhr.

3,00 Uhr p. m.: Reaktion auf Druck und 2%ige Essigsäure beiderseits prompt. Beide Ischiadici präpariert.

3,10 Uhr: Links Kokain 1:1000, rechts $^1/_4$ % Novokain.

3,20 Uhr: Beiderseits träge Reaktion.

3,30 Uhr: Links prompte Reaktion, rechts Anästhesie.

3,35 Uhr: Unverändert.

3,42 Uhr: Links Kokain 1 : 500.

3,52 Uhr: Beiderseits Anästhesie. Ausgespült.

3,57 Uhr: Beiderseits schwache Reaktion.

4,05 Uhr: Beiderseits prompte Reaktion.

Tabelle 1.

Esculenta, dekapitiert am 20. IX. 1921 mittags.

Datum	Linkes Bein				Rechtes Bein			
	Anästhetikum	Verdünnung	Einwirkungsdauer in Minuten	Erfolg	Anästhetikum	Verdünnung	Einwirkungsdauer in Minuten	Erfolg
20. IX.	Kokain	1:2000	60	—	Novokain	1:1000	60	—
p. m.	»	1:1000	31	+	»	1:500	31	+
22. IX.	»	1:2000	30	+	»	1:1000	30	+
23. IX.	»	1:4000	40	+	»	1:2000	60	+
24 IX.	»	1:4000	45	+	»	1:2000	45	+

Tabelle 2.

Esculenta, dekapitiert am 20. IX. 1921 mittags.

Datum	Linkes Bein				Rechtes Bein			
	Anäs-thetikum	Ver-dünnung	Ein-wirkungs-dauer in Minuten	Er-folg	Anäs-thetikum	Ver-dünnung	Ein-wirkungs-dauer in Minuten	Er-folg
20. IX.	Kokain	1:1000	53	—	Novokain	1:1000	53	—
	»	1:500	37	+	»	1:500	27	+
22. IX.	»	1:1000	100	+	Novokain (+Adre-nalin)	1:1000	20	+
23. IX.	»	1:2000	35	+	Novokain	1:2000	35	+
24. IX.	»	1:4000	23	+	»	1:4000	50	+

Tabelle 3.

Esculenta, 55 g Gewicht, dekapitiert durch Nackenstich am 15. IX. 1921 a. m.

Datum	Linkes Bein				Rechtes Bein			
	Anäs-thetikum	Verdün-nung	Ein-wirkungs-dauer in Minuten	Er-folg	Anäs-thetikum	Verdün-nung	Ein-wirkungs-dauer in Minuten	Er-folg
15. IX.[1]	Kokain	1:1000	32	—	Novokain	1:400	20	+
		1:500	10	+				
16. IX.	»	1:2000	50	+	»	1:1000	50	+
17. IX.	Novokain	1:1000	33	+	Kokain	1:4000	48	+
19. IX.	Kokain	1:4000	24	+	Novokain	1:2000	67	+
20. IX. $8^h 00'$ a. m.	Novokain	1:2000	50	+	Kokain	1:4000	28	+
$2^h 00'$ p. m.	Kokain	1:4000	45	+	Novokain	1:2000	24	+
22. IX. $8^h 00'$ a. m.	»	1:4000	35	+	»	1:2000	25	+
$10^h 00'$ a. m.	Chlorkalziumlösung[2] auf beide Ischiadici							
$2^h 00'$ p. m.	»	1:4000	100	—	Novokain	1:2000	18	—
		1:2000	30	+			40	+
23. IX.	»	1:2000	55	+	»	1:2000	37	+

1) Versuch 74.

2) 0,65 Kochsalz, 0,1 Chlorkalzium, 100,0 Wasser.

Tabelle 4.

Esculenta, dekapitiert am 17. IX. 1921.

Datum	Linkes Bein				Rechtes Bein			
	Anästhetikum	Verdünnung	Einwirkungsdauer in Minuten	Erfolg	Anästhetikum	Verdünnung	Einwirkungsdauer in Minuten	Erfolg
19. IX.	Kokain	1:2000	60	+	Novokain	1:2000	60	+
20. IX. $8^h 00'$ a. m.	Novokain	1:2000	35	+	Kokain	1:2000	30	+
$2^h 00'$ p. m.	Kokain	1:2000	30	+	Novokain	1:2000	32	+
22. IX. $8^h 00'$ a. m.	»	1:2000	15	+	»	1:2000	15	+
$10^h 00'$ a. m.	Chlorkalziumlösung auf Ischiadici							
$2^h 00'$ p. m.	»	1:2000	105	—	Novokain	1:2000	105	—
		1:1000	15	+		1:1000	15	+
23. IX.	»	1:1000	30	+	»	1:1000	30	+

Tabelle 5.

Esculenta, dekapitiert am 21. IX. 1921.

Datum	Linkes Bein				Rechtes Bein			
	Anästhetikum	Verdünnung	Einwirkungsdauer in Minuten	Erfolg	Anästhetikum	Verdünnung	Einwirkungsdauer in Minuten	Erfolg
21. IX.	Kokain	1:500	75	+	Novokain	1:500	60	—
					»	1:250	25	+
22. IX.	»	1:500	25	+	»	1:500	25	+
	Ischiadikus in Chlorkalzium gebadet, Frosch in 1%iges Chlorkalzium gesetzt							
24. IX.	Kokain	1:500	54	—	Novokain	1:500	54	—
	»	1:250	19	+	»	1:250	11	+

Die in den Tabellen 1—5 in abgekürzter Form wiedergegebenen Versuche sollen zunächst zeigen, daß die Wirksamkeit des Novokains am sensiblen Nervenstamm des Frosches der des Kokains nur um ein geringes unterlegen ist. In den Versuchen der Tabellen 2, 4 und 5 erwies sich das Novokain als fast oder völlig gleichwertig. Die etwas größeren, in Tabelle 1 und 3 gefundenen Unterschiede sind nicht imstande, für die Wirksamkeit des Novokains am sensiblen Nervenstamm einen unter $^2/_3$ des Kokains gelegenen Mittelwert festzusetzen.

Jede der Tabellen enthält eine Reihe an mehreren aufeinander folgenden Tagen am gleichen Reflexpräparat angestellter Einzelversuche. Die in der 4. und 7. Spalte der Tabelle angegebene Zeit bedeutet die Zahl der Minuten, die jeweils bis zum Eintritt völliger Anästhesie verstrich, oder im Fall keine Anästhesie eintrat (»—« in Spalte 5 und 9) die Beobachtungszeit bis zur Verwendung einer stärkeren Lösung. Durch Vertauschen der an den beiden Beinen verwendeten Anästhetika wird in Tabelle 3 und 4 gezeigt, daß bei diesen Präparaten wesentliche Empfindlichkeitsunterschiede der beiden Ischiadici nicht bestanden — was durchaus nicht selbstverständlich ist.

Die Tabellen zeigen weiter, daß im Laufe von mehreren Tagen die Empfindlichkeit der Ischiadici gegen den Angriff der Anästhetika ständig zunimmt. Die Steigerung geht bis zum 10fachen (Tabelle 2). Diese Erscheinung ist jedoch nichts quantitativ Konstantes. Die vorliegenden Versuche wurden an frischen Eskulenten an sehr warmen Septembertagen angestellt. Wenn auch die Präparate dauernd auf Eis gehalten wurden und über Nacht im Eisschrank standen, so muß doch der Einfluß der Jahreszeit und der Witterung ein erheblicher sein; denn während kühler Wintermonate angestellte Versuche ergaben nur eine wesentlich geringere Empfindlichkeitssteigerung. Diese Erscheinung ist sehr zu beachten bei der Verwertung gefundener Einzelergebnisse für die Beurteilung der Wirksamkeit von anästhesierenden Präparaten: nur Vergleichswerte und Durchschnittswerte sind brauchbar, Einzelversuche ziemlich wertlos. Über die Ursache dieser Steigerung der Empfindlichkeit der Nerven für den Angriff der Anästhetika möchten wir uns nicht mit einer Hypothese festlegen. Es wurde jedoch der Einfluß des Kalziumions auf die Nervenstammanästhesie geprüft, ein Gedanke, der nahe lag, da Kalzium Antagonist des Kaliums ist und Kalium selbst anästhesiert, sowie potenzierend auf die Wirkung anderer Anästhetika einwirkt. In den Versuchen von Tabelle 3 wurde am 22. IX. eine Lösung von 0,65% Kochsalz und 0,1% Chlorkalzium mittels Tampons auf den Nerven gebracht und dadurch eine ausgesprochene Herabsetzung der Empfindlichkeit der Nerven für die Anästhetika erzielt. Noch ausgesprochener war die gleichsinnige Wirkung bei den Versuchen von Tabelle 4 und 5, bei denen die Reflexpräparate zuerst mit derselben Chlorkalzium-Kochsalzlösung ausgespült, dann über Nacht in einer 1%igen Chlorkalziumlösung gehalten wurden. Es scheint aus diesen Versuchen hervorzugehen, daß Ionenwirkungen bei diesen Empfindlichkeitsveränderungen von wesentlichem Einfluß sind.

Benzoyl-α-Diäthylaminoäthyl-β-Oxybuttersäureäthylester.

Die in den ersten beiden Abschnitten beschriebenen Präparate lassen in ihrer Wirkung eine gewisse Verwandtschaft nicht verkennen. Es seien deshalb noch einige Anästhetika zum Vergleich beschrieben, deren Eigenschaften von den ersten stärker abweichen. Der Benzoyl-α-Diäthylaminoäthyl-β-Oxybuttersäureäthylester, dessen Chlorhydrat ich der Kürze halber mit seiner Darstellungsnummer 1237 bezeichnen will, wurde auch in einigen Kliniken im wesentlichen in der laryngo-rhinologischen Praxis mit sehr guten Erfolgen zur Schleimhautanästhesie angewandt. Das Präparat ist subkutan sehr wenig giftig im Verhältnis zu seiner Wirksamkeit. Bei intravenöser Injektion zeigt sich jedoch eine höhere Toxizität. Die tödliche Dosis für die Maus ist 15 mg.

Versuch 75.

Kaninchen von 1150 g Gewicht erhält 0,8 ccm 1%ige Lösung 1237 = 7 mg pro Kilo in die Ohrvene: Tod durch Atemstillstand.

Versuch 76.

Kaninchen von 2050 g Gewicht erhält 1,0 ccm 1%ige Lösung = 5 mg pro Kilo in die Ohrvene: Umsinken unter einigen Streckkrämpfen. Flacherwerden und Stillstand der Atmung. Schließlich kommt dieselbe jedoch nach einigen schnappenden Bewegungen wieder in Gang. Allmähliche Erholung.

Versuch 77.

Kaninchen von 1120 g Gewicht erhält 5,5 ccm 1%ige Lösung 1237 subkutan = 50 mg pro Kilo.

10,30 Uhr: Injektion.
10,42 Uhr: Tonus der Extremitäten.
10,50 Uhr: Seitenlage. Kleine Krampfbewegungen.
11,15 Uhr: Ausfahrende Krampfbewegungen in Seitenlage.
12,00 Uhr: Sitzt wieder. — Überlebt.

Versuch 78.

Kaninchen von 1350 g Gewicht erhält 3 ccm 2%ige Lösung 1237 = 45 mg pro Kilo subkutan.

10,42 Uhr: Injektion.
10,45 Uhr: Seitenlage. Ataktische Bewegungen.
10,52 Uhr: Seitenlage, schlaff, keine Reflexe auf Kneifen der Beine, Cornealreflex erhalten. Vorübergehend leichte Krampfbewegungen der Beine.
10,57 Uhr: Tod durch Atemstillstand.

Die Wirksamkeit des Präparates 1237 an der Cornea des Kaninchens ist eine sehr starke, der des Kokains noch überlegen.

Das Präparat wurde außer mit Kokain noch verglichen mit einem von französischer Seite patentierten Präparat, dem Benzoyl-α-oxy-α-dimethylaminomethyl-propionsäuremethylester, das hier der Kürze halber mit F bezeichnet werden soll.

Versuch 79.

Kaninchen. Cornea, Reaktion beiderseits prompt auf dünnes Haar.

10,37 Uhr: Links $^1/_4$% 1237, rechts $^1/_2$% Kokain in den Bindehautsack.

10,40 Uhr: Beiderseits Anästhesie.

10,50 Uhr: Unverändert, rechts Pupillenerweiterung, links nicht.

10,55 Uhr: Beiderseits noch Hypästhesie. Keine völlige Anästhesie mehr.

11,00: Beiderseits normal.

Versuch 80.

Kaninchen. Cornea, Reaktion beiderseits prompt auf dünnes Haar.

4,45 Uhr: Rechts $^1/_8$% 1237, links $^1/_4$% Kokain.

4,47 Uhr: Beiderseits Anästhesie.

4,55 Uhr: Rechts Anästhesie, links schwache Reaktion.

5,16 Uhr: Beiderseits schwache Reaktion.

Versuch 81.

9. IV. 1920. Kaninchen. Cornea, Reaktion beiderseits lebhaft auf dünnes Haar.

1,52 Uhr: Links $^1/_4$% 1237, rechts 2% F.

1,53 Uhr: Links völlige Anästhesie auf dickes Haar, rechts auf dünnes Haar prompte Reaktion.

1,59 Uhr: Links noch völlige Anästhesie, rechts prompte Reaktion auf dünnes Haar.

2,08 Uhr: Links noch Anästhesie.

2,20 Uhr: Links schwache Reaktion.

2,30 Uhr: Links normale Reaktion.

Versuch 82.

12. IV. 1920. Kaninchen, Cornea.

2,07 Uhr: Reaktion auf dünnes Haar beiderseits prompt.

2,08 Uhr: Links 1237 1 : 4000, rechts 5% F.

2,11 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.

2,16 Uhr: Beiderseits nur noch unvollkommene Anästhesie.

2,22 Uhr: Erneut links 1237 1 : 4000, rechts 5% F.

2,23 Uhr: Links völlige Anästhesie, rechts noch Reaktion.

2,25 Uhr: Unverändert.

2,33 Uhr: Noch unverändert.

2,47 Uhr: Beiderseits wieder Reaktion.

Versuch mit gleichem Ausfall noch 2 mal wiederholt.

Versuch 83.

13. IV. 1920. Kaninchen. Cornea.
8,47 Uhr: Reaktion beiderseits prompt auf dünnes Haar.
8,48 Uhr: Links 1237 1 : 4000, rechts 10% F.
8,51 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.
8,54 Uhr: Desgleichen.
8,58 Uhr: Unverändert.
9,02 Uhr: Links noch völlige Anästhesie, rechts wieder schwache Reaktion.
9,06 Uhr: Unverändert.
9,11 Uhr: Links noch Anästhesie, rechts normale Reaktion.
9,14 Uhr: Links wieder schwache Reaktion.
9,18 Uhr: Beiderseits wieder normale Reaktion.

Entsprechende Ergebnisse liefert die Methode an der Froschhaut:

Versuch 84.

15. IX. 1921. Temporaria, dekapitiert 8,00 Uhr a. m.
1,00 Uhr: Reaktion auf Druck auf die Pfote prompt, auf 2%ige Essigsäure beiderseits nach 1 Sekunde.
1,28 Uhr: Linkes Bein in $^1/_8$% Kokain, rechtes Bein in $^1/_{16}$% 1237.
1,38 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie der Pfoten, auf Druck und Säure. Von anderen Hautstellen aus prompte Reaktion auszulösen.

Versuch 85.

15. IX. 1921. Temporaria, dekapitiert 8,00 Uhr a. m. Reaktion auf Druck und Säure beiderseits prompt und lebhaft.
11,30 Uhr: Linkes Bein in Kokain 1 : 2000, rechtes Bein in 1237 1 : 4000 eingetaucht.
11,40 Uhr: Beiderseits noch Reaktion.
12,12 Uhr: Unverändert; links in Kokain 1 : 1000, rechts in 1237 1 : 2000 eingetaucht.
12,27 Uhr: Links auf Druck prompte Reaktion; auf 2%ige Essigsäure nach 13 Sekunden; rechts völlige Anästhesie auf Druck und Säure.
Bis 12,54 Uhr: Linkes Bein in Kokain 1 : 1000 ohne anästhetisch zu werden.
12,57 Uhr: Linkes Bein in Kokain 1 : 500, rechtes Bein in 1237 1 : 2000 eingetaucht.
1,07 Uhr: Links auf Druck noch schwache Reaktion, auf Säure Anästhesie. Erneut eingetaucht.
1,18 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie der Pfoten. Von anderen Hautstellen noch Reaktion.

Die anästhesierende Wirkung am Nervenstamm des Frosches zeigen die folgenden Versuche:

Versuch 86.

20. III. 1920. Reflexfrosch. Beide Ischiadici präpariert.

8,00 Uhr: Reaktion auf 2 %ige Essigsäure beiderseits nach 1 Sekunde lebhaft.

8,30 Uhr: Links 1237 1 : 1000, rechts 1/4 % Novokain.

8,35 Uhr: Beiderseits noch prompte Reaktion.

8,44 Uhr: Links noch schwache Reaktion, rechts reaktionslos auf 2 %ige Essigsäure.

8,50 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie auf Kneifen und Säure.

8,53 Uhr: Ausgespült.

9,08 Uhr: Links noch reaktionslos, rechts schwache Reaktion.

9,30 Uhr: Links schwache, rechts normale Reaktion.

9,50 Uhr: Beiderseits normale Reaktion.

Versuch 87.

10. IV. 1920. Reflexfrosch. Beide Ischiadici präpariert.

9,10 Uhr: Reaktion auf 2 %ige Essigsäure beiderseits prompt.

9,12 Uhr: Links 1237 1 : 4000, rechts 1 : 1000 F.

9,29 Uhr: Links völlige Anästhesie, rechts noch Reaktion auf 2 %ige Essigsäure.

9,47 Uhr: Links völlige Anästhesie, rechts noch schwache Reaktion auf 2 %ige Essigsäure.

10,10 Uhr: Links völlige Anästhesie, rechts noch prompte Reaktion.

10,20 Uhr: Beiderseits Lösungen erneut wie oben.

10,35 Uhr: Links völlige Anästhesie, rechts nur noch schwache Reaktion.

10,55 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie. Ausgespült.

Versuch 88.

12. IV. 1920. 7,55 Uhr: Temporaria, frisch dekapitiert. Ischiadici präpariert.

1,40 Uhr: Reaktion beiderseits auf 2 %ige Essigsäure prompt und lebhaft.

1,50 Uhr: Links 1237 1 : 16000, rechts 1 : 500 F.

2,00 Uhr: Links reaktionslos auf 2 %ige Essigsäure, auf Kneifen noch Reaktion; rechts auch auf 2 %ige Essigsäure Reaktion ziemlich lebhaft.

2,10 Uhr: Links völlige Anästhesie, rechts Spur einer Reaktion.

2,17 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie. Ausgespült.

4,00 Uhr: Beiderseits wieder normale Reaktion.

Versuch 89.

13. IV. 1920. Reflexfrosch.

8,00 Uhr a. m.: Esculenta dekapitiert, Ischiadici präpariert.

8,35 Uhr: Reaktion auf 2 %ige Essigsäure beiderseits nach 3 Sekunden.

9,24 Uhr: Links 1237 1 : 20000, rechts Kokain 1 : 2000.

10,10 Uhr: Links völlige Anästhesie, auch auf Kneifen, rechts noch schwache Reaktion.

10,30 Uhr: Unverändert beiderseits.

10,37 Uhr: Beiderseits erneut wie oben.

10,55 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.

Die folgenden Versuche zeigen, daß die Frösche zu anderer Jahreszeit für die Anästhetika sehr verschiedene Empfindlichkeit zeigen: frisch gefangene Sommerfrösche, während einer heißen Zeit Ende Juni, die dauernd auf Eis gehalten wurden, wurden langsamer und erst mit erheblich höheren Konzentrationen der Anästhetika unempfindlich.

Versuch 90.

25. VI. 1921. Reflexfrosch; beiderseits Reaktion auf Kneifen prompt. Ischiadici präpariert.

9,28 Uhr: Links 1237 1 : 1000, rechts $^1/_4$% Novokain.

Bis 10,05 Uhr: Links träge, rechts normale Reaktion; links 1237 1 : 1000 erneut, rechts $^1/_2$% Novokain.

10,15 Uhr: Links fast völlige Anästhesie, rechts träge Reaktion.

10,30 Uhr: Beiderseits fast völlige Anästhesie.

10,45 Uhr: Rechts völlige Anästhesie, links noch schwache Reaktion.

11,20 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.

11,34 Uhr: Unverändert. Beiderseits ausgespült.

11,48 Uhr: Links schwache, rechts prompte Reaktion.

12,07 Uhr: Beiderseits prompte Reaktion.

Versuch 91.

24. VI. 1921. Esculenta, frisch dekapitiert.

25. VI. Beide Ischiadici präpariert.

9,30 Uhr: Reaktion auf Kneifen und Säure beiderseits prompt und lebhaft.

9,55 Uhr: Links Präparat 1237 1 : 1000, rechts $^1/_2$% Novokain.

10,09 Uhr: Beiderseits noch prompte Reaktion.

10,20 Uhr: Links fast völlige Anästhesie, rechts noch prompte Reaktion.

10,33 Uhr: Links völlige Anästhesie, rechts träge Reaktion.

10,50 Uhr: Unverändert. Lösungen beiderseits erneut.

11,10 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.

11,25 Uhr: Unverändert. Beiderseits ausgespült.

11,35 Uhr: Links noch Anästhesie. Rechts schwache Reaktion.

11,48 Uhr: Links noch Anästhesie, rechts prompte Reaktion.

Bis 12,50 Uhr: Unverändert.

1,30 Uhr: Beiderseits normale Reaktion.

Versuch 92.

25. VI. 1921 früh. Esculenta, groß, dekapitiert.

12,00 Uhr: Beide Ischiadici präpariert. Reaktion auf Kneifen beiderseits prompt, auf 2%ige Essigsäure nach 1 Sekunde lebhaft.

12,23 Uhr: Links 1% F, rechts 1237 1 : 1000.
12,33 Uhr: Links völlige Anästhesie, rechts fast völlige Anästhesie.
1,00 Uhr: Links wieder schwache Reaktion, rechts fast völlige Anästhesie.
1,20 Uhr: Links schwache Reaktion, rechts Anästhesie.
1,24 Uhr: Lösungen beiderseits erneut.
1,34 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.
1,44 Uhr: Unverändert. Ausgespült.
2,00 Uhr: Links schwache Reaktion, rechts noch Anästhesie.
2,18—2,50 Uhr: Links normale, rechts schwache Reaktion.
3,10 Uhr: Beiderseits normal.

Versuch 93.

25. VI. 1921. Esculenta, frisch dekapitiert. Beide Ischiadici präpariert.
11,00 Uhr: Reaktion auf 2%ige Essigsäure, nach 3 Sekunden lebhaft, auf Kneifen beiderseits prompt.
11,07 Uhr: Links 2% F, rechts 1237 1 : 500.
11,22 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.
11,32 Uhr: Unverändert. Ausgespült.
11,47 Uhr: Beiderseits auf Kneifen schwache Zuckungen.
12,07 Uhr: Beiderseits noch schwache Reaktion.
12,23 Uhr: Beiderseits prompte Reaktion. Links schwächer als rechts.
12,59 Uhr: Beiderseits normale Reaktion.

Eukupin und Vuzin.

Bei verschiedenen Chininderivaten haben Morgenroth und Mitarbeiter eine sehr stark anästhesierende Wirkung festgestellt und dabei besonders die lange Dauer der Wirkung gerühmt (11, 12). Es war von Interesse, mit unseren Erfahrungen an einer Reihe von Anästheticis auch die Hauptrepräsentanten dieser Gruppe zu vergleichen, um Aufschluß über die anzunehmende grundsätzliche Verschiedenheit der Wirkungsart zu gewinnen. Bekanntermaßen sind beide Präparate, Vuzin und Eukupin, bei subkutaner Injektion im Verhältnis zu ihrer lokalen und spezifischen Wirksamkeit wenig giftig. Bezüglich ihrer Allgemeinwirkung kann auf ausführliche Arbeiten verwiesen werden (Bylsma 2). Es interessieren uns hier demnach nur die Wirkungen auf die sensiblen Nervenendigungen der Cornea bzw. der Froschhaut und auf den sensiblen Nervenstamm, die im folgenden kurz zu beschreiben sind. Die Versuche an der Cornea stimmen mit den Ergebnissen von Morgenroth und Ginsberg überein, so daß sie kurz gefaßt werden können.

Versuch 94.

21. VI. 1921. Kaninchen. Cornea, Reaktion beiderseits prompt auf dünnes Haar.

2,33 Uhr: Links $^1/_4$ % Kokain, rechts Eukupin 1 : 1000 in Bindehautsack.

2,36 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie. Rechtes Auge war für kurze Zeit zugekniffen. Conjunctiva links blasser als rechts.

3,10 Uhr: Links prompte Reaktion, rechts noch Anästhesie.

3,26 Uhr: Links normale Reaktion, rechts schwache Reaktion.

3,38 Uhr: Beiderseits normale Reaktion.

Versuch 95.

21. VI. 1921. Kaninchen. Cornea, Reaktion beiderseits prompt auf dünnes Haar.

2,12 Uhr: Links $^1/_4$ % Kokain, rechts Vuzin 1 : 1000.

2,13 Uhr: Linkes Auge offen; Anästhesie der Cornea. Rechtes Auge zugekniffen, reagiert noch prompt.

2,20 Uhr: Links wieder Reaktion, rechts Anästhesie. Conjunktiva links blasser als rechts.

2,30 Uhr: Links normale Reaktion, rechts völlige Anästhesie der Cornea, trübe Schwellung und Rötung der Conjunctiva.

2,45 Uhr: Links normal; rechts Cornea noch völlig anästhetisch und leicht rauchig getrübt. Conjunctiva unverändert.

4,20 Uhr: Aussehen des rechten Auges unverändert. Reaktion beider Augen auf Berühren der Cornea mit dünnem Haar prompt.

Versuch 96.

21. VI. 1921. Kaninchen. Cornea, Reaktion beiderseits prompt auf dünnes Haar.

3,00 Uhr: Links $^1/_4$ % Kokain, rechts Vuzin 1 : 2000.

3,03 Uhr: Links völlige Anästhesie, rechts normale Reaktion.

3,10 Uhr: Links noch Anästhesie, rechts noch schwache Reaktion.

3,14 Uhr: Links Anästhesie, rechts fast anästhetisch.

3,19 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.

3,28 Uhr: Links wieder Reaktion, rechts noch Anästhesie.

3,53 Uhr: Unverändert.

4,07 Uhr: Prompte Reaktion links, rechts noch Anästhesie.

4,22 Uhr: Unverändert.

4,55 Uhr: Beiderseits normale Reaktion.

Die folgenden Versuche an der Haut des Reflexfrosches bilden dazu die notwendige Ergänzung:

Versuch 97.

Temporaria, dekapitiert am 23. XI. 1921.

30. XI. Reaktion auf Druck beiderseits prompt und lebhaft, auf 2 %ige Essigsäure nach 2 Sekunden.

9,52 Uhr: Linkes Bein in Eukupin 1 : 1000, rechtes Bein in 1 %iges Kokain eingetaucht.

10,03 Uhr: Reaktion auf Druck beiderseits prompt; auf 2 %ige Essigsäure links sofort, rechts nach 15 Sekunden schwach.

10,07 Uhr: Wieder in dieselben Lösungen eingetaucht.

10,17 Uhr: Reaktion auf Druck beiderseits schwach, auf 2 %ige Essigsäure, links nach 3 Sekunden Reaktion, rechts völlige Anästhesie.

10,19 Uhr: Wieder in dieselben Lösungen.

10,29 Uhr: Reaktion auf 2 %ige Essigsäure links schwach nach 6 Sekunden, rechts völlige Anästhesie.

10,32 Uhr: Wieder eingetaucht.

10,45 Uhr: Unverändert.

10,48 Uhr: Wieder eingetaucht.

11,04 Uhr: Links immer noch Reaktion auf 2 %ige Essigsäure.

11,09 Uhr: Linkes Bein in Eukupin 1 : 500 eingetaucht.

11,18 Uhr: Beide Pfoten auf Druck und Säure völlig anästhetisch, von anderen Hautstellen aus noch Reaktion auslösbar. Abgespült und in Eiswasser gesetzt.

2. XII. Linkes Bein reagiert auf Druck schwach; auf Säure noch Anästhesie; rechts: Normale Reaktion.

3. XII. Links: Prompte Reaktion auf Säure.

Versuch 98.

Temporaria, dekapitiert am 30. XI. 1921.

1. XII. Auf Druck auf beide Pfoten sofort, auf 2 %ige Essigsäure nach 1 Sekunde beiderseits lebhafte Reaktion.

10,15 Uhr: Linkes Bein in Eukupin 1 : 2000, rechtes Bein in 1 %iges Kokain eingetaucht.

10,30 Uhr: Beiderseits noch Reaktion, links wie oben, rechts etwas träge.

10,32 Uhr: Wieder in dieselben Lösungen.

10,45 Uhr: Links noch unveränderte Empfindlichkeit, rechts auf Säure völlige, auf Druck fast völlige Anästhesie.

10,46 Uhr: Wieder in dieselben Lösungen.

11,00 Uhr: Links etwas abgeschwächte Reaktion, rechts Anästhesie.

11,01 Uhr: Wieder eingetaucht.

11,16 Uhr: Unverändert.

11,20 Uhr: Linkes Bein in Eukupin 1 : 1000.

11,35 Uhr: Auch links auf Säure völlige Anästhesie, auf Druck noch schwache Reaktion.

11,37—11,55 und 11,57—12,15 Uhr: Nochmals in dieselben Lösungen.

12,15 Uhr: Beiderseits auf Druck und Säure völlige Anästhesie der Pfoten. Abgespült und in Eiswasser gesetzt.

2. XII. Links: Auf Druck und Säure noch Anästhesie. Rechts: Prompte Reaktion auf Druck und Säure.

3.—5. XII. Unverändert.

6. XII. Links: Auf Druck Anästhesie, auf Säure nach 15 Sekunden schwache Reaktion. Rechts: Prompte Reaktion auf Druck und Säure.

7. XII. Links: Auf Druck und Säure Anästhesie. Rechts: Prompte Reaktion.

8. XII. Unverändert.

11. XII. Reaktion beiderseits auf Druck träge. Auf 2%ige Essigsäure beiderseits deutliche, doch sehr träge Reaktion.

Versuch 99.

Temporaria, dekapitiert am 2. XII. 1921 a. m.

2,00 Uhr: Reaktion beider Pfoten auf Druck und 2%ige Essigsäure sofort lebhaft.

2,30 Uhr: Linkes Bein in Vuzin 1 : 500, rechtes Bein in 1%igem Kokain eingetaucht.

2,45 Uhr: Reaktion links noch normal, rechts auf Säure schwach nach 12 Sekunden.

2,50 Uhr: Wieder eingetaucht (links in frische Vuzinlösung 1 : 500).

3,07 Uhr: Reaktion auf Druck beiderseits abgeschwächt. Auf 2%ige Essigsäure links nach 2 Sekunden träge, rechts Anästhesie.

3,12 Uhr: Wieder eingetaucht.

3,30 Uhr: Reaktion unverändert.

3,31 Uhr: Wieder eingetaucht.

3,45 Uhr: Auf Druck beiderseits noch schwache Reaktion, auf 2%ige Essigsäure links nach 15 Sekunden noch schwache Reaktion.

3,47 Uhr: Linkes Bein wieder in frische Vuzinlösung 1 : 500 eingetaucht.

4,00 Uhr: Auf Druck beiderseits noch Reaktion, links stärker als rechts, auf 2%ige Essigsäure völlige Anästhesie. Abgespült und in Eiswasser gesetzt.

3. XII. 1921. Links auf Druck und Säure Anästhesie, rechts auf Druck und Säure prompte Reaktion.

5.—8. XII. Unverändert.

9. XII. Links noch völlige Anästhesie. Rechts auf Druck und Säure noch prompte Reaktion.

Versuch 100.

Temporaria, dekapitiert am 5. I. 1922.

6. I. 1922. Reaktion auf Druck und Säure beiderseits prompt und lebhaft.

2,40 Uhr: Linkes Bein in 1% Kokain, rechtes Bein in Vuzin 1 : 500.

3,00 Uhr: Reaktion auf Druck beiderseits prompt, auf 2%ige Essigsäure links Anästhesie, rechts prompte Reaktion. — Wieder eingetaucht.

3,30 Uhr: Unverändert. — Wieder eingetaucht.

3,40 Uhr: Unverändert. — In Wasser gesetzt.

7. I. Links normale Reaktion auf Druck und Säure. Rechts auf Druck normale Reaktion, auf Säure Anästhesie.

9. I. Beiderseits prompte Reaktion auf Druck, auf Säure rechts Anästhesie.

10. und 11. I. Unverändert.

12. I. Auf Druck beiderseits Reaktion; auf Säure links prompte Reaktion, rechts Anästhesie.

13. I. Links auf Druck und Säure Reaktion, rechts auf Druck und Säure Anästhesie.

14. I. Reaktion unverändert. An der Haut des rechten Beines entwickeln sich Ulzerationen.

Versuch 101.

20. VI. 1921. Esculenta, dekapitiert 7,30 Uhr.

1,59 Uhr: Beide Ischiadici präpariert. Reaktion auf 2%ige Essigsäure und Kneifen beiderseits prompt und lebhaft.

2,03 Uhr: Links Eukupin 1 : 2000, rechts 1/4% Novokain auf Ischiadikus.

2,25 Uhr: Links träge Reaktion, rechts völlige Anästhesie. Lösungen erneut.

2,50 Uhr: Unverändert. Links Eukupin 1 : 1000.
3,05 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.
3,20 Uhr: Unverändert. Ausgespült.
3,40 Uhr: Beiderseits wieder schwache Reaktion.
4,00 Uhr: Beiderseits prompte Reaktion.

Versuch 102.

17. VI. 1921. Esculenta, dekapitiert. Beide Ischiadici präpariert. Reaktion beiderseits prompt.

10,30 Uhr: Links 1/4% Novokain, rechts Eukupin 1 : 1000.
Bis 11,30 Uhr: Beiderseits noch deutliche Reaktion.
11,30 Uhr: Lösungen erneut wie oben.
12,00 Uhr: Links noch Reaktion, rechts völlige Anästhesie.
12,35 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.
12,55 Uhr: Unverändert. Ausgespült.
1,00 Uhr: Beiderseits noch Anästhesie.
1,30 Uhr: Links normale Reaktion, rechts noch Anästhesie.
3,00 Uhr: Auch rechts bei starkem Reiz schwache Reaktion.
4,00 Uhr: Unverändert.

18. VI. 9,00 Uhr a. m: Links normale, rechts noch stark abgeschwächte Reaktion.

4,00 Uhr p. m.: Unverändert.

19. VI. Beiderseits wieder normale Reaktion.

Versuch 103.

21. VI. 1921. Reflexfrosch. Beiderseits prompte und lebhafte Reaktion auf Kneifen und auf 2%ige Essigsäure beiderseits nach 1 Sekunde.

10,49 Uhr: Links 1/4% Novokain, rechts Eukupin 1 : 2000 auf Ischiadikus.

11,00 Uhr: Links Anästhesie, rechts abgeschwächte Reaktion.
11,21—12,00 Uhr: Unverändert.
12,01 Uhr: Rechts Eukupin 1 : 1000.
12,35 Uhr: Links völlige Anästhesie, rechts fast völlige Anästhesie.
1,00 Uhr: Links schwache Reaktion, rechts unverändert.
1,02 Uhr: Links 1/2% Novokain, rechts Eukupin 1 : 1000.

2,00 Uhr: Links völlige Anästhesie, rechts unverändert.
2,30 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.
2,48 Uhr: Unverändert. Ausgespült.
3,45 Uhr: Links prompte Reaktion, rechts noch Anästhesie.
22. VI. Beiderseits unverändert.
24. VI. Beiderseits wieder prompte Reaktion.

Versuch 104.

17. VI. 1921. Reflexfrosch. Beiderseits prompte Reaktion auf Druck und Säure. Ischiadici präpariert.
10,36 Uhr: Links $^1/_4$ % Novokain, rechts Vuzin 1 : 1000.
10,53 Uhr: Links völlige Anästhesie, rechts normale Reaktion.
11,00 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.
11,20 Uhr: Unverändert. Beiderseits ausgespült.
12,25 Uhr: Links wieder Reaktion, rechts noch Anästhesie.
4,00 Uhr: Links normale Reaktion, rechts noch Anästhesie.
18. VI. 4,00 Uhr: Links normale Reaktion, rechts noch völlige Anästhesie.
19. VI. Unverändert.
20.—26. VI. Weiter beobachtet. Bleibt unverändert. Links Reaktion, rechts Anästhesie.
27. VI. Tot.

Versuch 105.

Esculenta, dekapitiert am 20. VI. 1921. 7,30 Uhr a. m.
1,55 Uhr: Beide Ischiadici präpariert. Reaktion auf 2 %ige Essigsäure nach 1 Sekunde lebhaft, auf Druck beiderseits prompt.
1,57 Uhr: Links Vuzin 1 : 2000, rechts $^1/_4$ % Novokain.
2,36 Uhr: Reaktion unverändert. Lösungen erneut.
3,00 Uhr: Beiderseits noch normale Reaktion.
3,10 Uhr: Links Vuzin 1 : 1000, rechts $^1/_2$ % Novokain.
3,25 Uhr: Beiderseits noch prompte Reaktion.
3,50 Uhr: Links normale Reaktion, rechts völlige Anästhesie.
4,00 Uhr: Beiderseits ausgespült. Reaktion unverändert.
21. VI. Beiderseits normale Reaktion.

Versuch 106.

21. VI. 1921. Reflexfrosch. Beiderseits prompte Reaktion auf Kneifen und 2 %ige Essigsäure. Beide Ischiadici präpariert.
10,43 Uhr: Links $^1/_4$ % Novokain, rechts Vuzin 1 : 2000 auf Ischiadikus.
10,54 Uhr: Links völlige Anästhesie, rechts normale Reaktion.
Bis 11,48 Uhr: Links Anästhesie, rechts noch Reaktion.
11,52 Uhr: Rechts Vuzin 1 : 1000.
Bis 12,30 Uhr: Noch immer links Anästhesie, rechts Reaktion.
12,35 Uhr: Links $^1/_2$ % Novokain, rechts Vuzin 1 : 1000.
3,51 Uhr: Nochmals erneut.
4,05 Uhr: Links völlige Anästhesie, rechts fast Anästhesie.
4,20 Uhr: Beiderseits Anästhesie.

4,25 Uhr: Ausgespült.
4,35 Uhr: Links noch Anästhesie, rechts schwache Reaktion.
4,50 Uhr: Unverändert.
5,13 Uhr: Unverändert.

22. VI. Links normale Reaktion, rechts auf mehrfaches Kneifen schwache Reaktion.

23. VI. Links normale Reaktion, rechts Anästhesie.

Bis 27. VI. Weiter beobachtet. Bleibt unverändert. Links normale Reaktion, rechts Anästhesie.

Versuch 107.

22. VI. 1921. Reflexfrosch. 9,46 Uhr: Beiderseits auf Kneifen und 2%ige Essigsäure prompte Reaktion. Beide Ischiadici präpariert. Links ¼% Novokain, rechts Vuzin 1 : 2000.

Bis 10,30 Uhr: Beiderseits keine Anästhesie.
10,33 Uhr: Links ½% Novokain, rechts Vuzin 1 : 1000.
10,47 Uhr: Unveränderte Reaktion.
11,09 Uhr: Links Anästhesie, rechts träge Reaktion.
11,35 Uhr: Beiderseits völlige Anästhesie.
11,45 Uhr: Unverändert. Ausgespült.
12,22 Uhr: Beiderseits schwache Reaktion.
12,40 Uhr: Links lebhaftere Reaktion als rechts.
3,00 Uhr: Unverändert.

23. VI. Links abgeschwächte, rechts nur gelegentlich angedeutete Reaktion.

24. VI. Links normale, rechts unverändert schwache Reaktion.

25. VI. Unverändert.

26. VI. Links normale Reaktion, rechts Anästhesie.

27. VI. Unverändert.

Besprechung der Ergebnisse.

Zur Gewinnung einer besseren Übersicht sind die Ergebnisse der Versuche in einer Tabelle (6) zusammengestellt. Zur Beurteilung der Giftigkeit sind in den Spalten 2 und 3 die tödlichen Dosen angegeben, wie sie bei den beschriebenen Einzelversuchen festgestellt wurden. Hier ergaben die Versuche immer eine gute Übereinstimmung, so daß keine Korrekturen erforderlich waren. Die Prüfung der anästhesierenden Wirksamkeit führt jedoch, wie oben dargelegt, nicht immer zu völlig gleichen Ergebnissen. Hier ist der Zustand des Tiermaterials nicht ohne Einfluß, wie oben S. 36 ff. dargelegt. Deshalb habe ich in der Tabelle die Werte für Kokain und Novokain mit aufgenommen, die immer als Vergleich dienten und dementsprechend durch die größte Zahl von Versuchen bestimmt sind, und manche in den beschriebenen Einzelversuchen gefundenen abweichenden Werte durch die auf die Vergleichspräparate gezogenen relativen Werte ersetzt, die jedoch bei einem normalen Tiermaterial sich mit

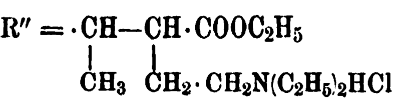
		Giftigkeit für Kaninchen dos. let. pro Kilo		Anästhesierende Wirksamkeit			
				am sensiblen Nervenstamm		am sensiblen Nervenende	
		intravenös in mg	subkutan in g	des Kaninchens in %	des Frosches in %	der Cornea in %	der Froschhaut in %
Phenolkohlensäureester	C_6H_5 OCOOR	167	—	1/8	1/2	50	—
p-Aminophenolkohlensäureester	NH_2 C_6H_4 OCOOR	130	3,0	1/8	1	50	10
v-m-Xylenolkohlensäureester	$C_6H_3(CH_3)_2$ OCOOR	20	>2,0	1/16	1/10	4	2
Phenylkarbaminsäureester (6)	C_6H_5 NHCOOR	20	—	1/16	—	1	—
p-Aminophenylkarbaminsäureester (6)	NH_2 C_6H_4 NHCOOR	70	—	1	—	1	—
Karboxäthyl-p-Aminophenylkarbaminsäureester (6)	C_2H_5OOCNH C_6H_4 NHCOOR	80	—	1/4	—	1	—
Phenyläthylalkohol	C_6H_5 CH_2CH_2OH	110	—	1/16	1/4	1	1
Saligenin	C_6H_4(OH) CH_2OH	220	>0,6	—	1/4	1—2	1
Novokain	NH_2 C_6H_4 COOR	60	0,25	1/16	1/4	1—2	2
Kokain	C_6H_5COOR'	20	0,05	1/16—1/32	1/4—1/8	1/4	1
Benzoyl-β-oxy-α-Diäthylaminoäthylbuttersäureäthylester	C_6H_5COOR''	7	0,05	1/32	1/20	1/10	1/4
Eukupin und Vuzin		—	—	—	1/10	1/10	1/5—1/10



$R = \cdot CH_2CH_2N(C_2H_5)_2HCl$



$R' = CH_2—CH—CH \cdot COOCH_3$ / $HCl \cdot NCH_3CH \cdot$ / $CH_2—CH—CH_2$



$R'' = \cdot CH—CH \cdot COOC_2H_5$ / CH_3 $CH_2 \cdot CH_2N(C_2H_5)_2HCl$

den absoluten decken. In dieser Weise erklären sich einzelne Unstimmigkeiten zwischen den Einzelversuchen und den Zahlen der Tabelle.

Die Präparate sind in einer Tabelle nach der Stärke ihrer Wirksamkeit an der Cornea des Kaninchens angeordnet. Bei dieser Prüfung wurden die größten Unterschiede gefunden. Vergleicht man die am schwächsten wirksamen Präparate mit den stärksten, dann ergibt sich ein Anstieg der Wirkung auf das 500fache, wobei immer noch nicht genügend berücksichtigt ist, daß die Wirksamkeit der schwach wirkenden Kohlensäureester auch in hohen Konzentrationen eine wesentlich kürzere ist als die des stark wirksamen substituierten β-Oxybuttersäureesters (1237). Die Befunde am Nervenstamm gehen den an der Cornea gewonnenen Ergebnissen parallel, sind aber keineswegs proportional. Die Wirksamkeit steigt von den schwächsten bis zu den stärksten Präparaten hier nur im Verhältnis 1 : 20 an. Schwach wirksame Präparate sind also bei der Leitungsanästhesie noch verhältnismäßig stärker als bei der Oberflächenanästhesie. Bei der Giftigkeit findet ein sehr starker Anstieg, entsprechend etwa dem Anstieg der Wirksamkeit an der Cornea, bei der subkutanen Injektion statt, ein geringerer bei Einspritzung in die Ohrvene. Die Giftigkeit der Präparate geht mit der anästhesierenden Wirksamkeit parallel, doch besteht keine ausgesprochene Proportionalität. Eine annähernde Proportionalität besteht einerseits zwischen der intravenösen Giftigkeit und der Leitungsanästhesie, andererseits zwischen der subkutanen Giftigkeit und der Oberflächenanästhesie, Beziehungen, auf die wir unten noch zurückkommen.

Kohlensäureester (Spaltbarkeit).

Von der ersten Gruppe der im Versuchsteil beschriebenen Präparate ist in der Tabelle der p-Amino-o-Kresolester weggelassen, weil er keine erheblichen Unterschiede in seiner Wirksamkeit gegenüber dem p-Aminophenolester aufwies. Diese Kohlensäureester sind durchweg durch Hydrolyse leicht spaltbar in Phenol, Kohlensäure und Alkamin. Wässerige Lösungen zeigen rasch durch Abnahme der Wirksamkeit, Kohlensäureentwicklung und Verfärbung ihre Zersetzung an, wobei bei dem Aminophenolester zu der Hydrolyse noch eine Oxydation hinzukommt. Auch in Substanz, in gewöhnlichen Glasstöpselflaschen aufbewahrt, ziehen die ersten beiden Präparate, der Phenolkohlensäureester und p-Aminophenolkohlensäureester, Wasser an und spalten sich, ersterer unter Verflüssigung, letzterer unter Schwarzfärbung und Zusammensintern. Es ist durch Auffangen der

gebildeten Kohlensäure aus der wässerigen Lösung in einem angeschlossenen Kaliapparat (Versuche Nr. 10 und 25) leicht zu bestimmen, in welchem Maße die Zersetzung fortschreitet. Es wurden innerhalb von 1—3 Tagen 12% der zu erwartenden Kohlensäure gefunden. Die Reaktion ist jedoch keine einfache, da man annehmen muß, daß die gemischten Ester stufenweise zerfallen, es verlaufen wenigstens 3 Reaktionen nebeneinander. Die pharmakologische Wirkung muß schon nach der ersten Reaktion verschwunden, die Kohlensäurebildung jedoch erst nach der letzten beendet sein. Es dürfte wenigstens die vierfache Menge des Präparates als zersetzt anzunehmen sein, als durch die Kohlensäurebestimmung zum Ausdruck kommt. In diesem Sinne fielen auch Versuche aus, die darauf gerichtet waren, auf pharmakologischem Wege das Fortschreiten der Zersetzung zu beurteilen. Durch die Substitution durch eine Methylgruppe in o-Stellung zur Phenolgruppe nimmt die Spaltbarkeit ab (sterische Hinderung). Schon der p-Amino-o-Kresolkohlensäureester ist in Substanz in gewöhnlicher Flasche trocken aufbewahrt jahrelang unzersetzt haltbar. Noch besser der m-Xylenolester, der sich auch in Lösung ziemlich lange hält, obwohl er die Haltbarkeit eines Benzoylderivates, wie des Novokains nicht erreicht.

Bei den beschriebenen Kohlensäureestern fällt die geringe Giftigkeit, die geringe anästhesierende Wirkung an der Cornea bei guter anästhesierender Wirkung am sensiblen Nervenstamm auf; besonders bei der subkutanen Injektion zeigt sich die große Ungiftigkeit der Substanzen. Der Phenolkohlensäureester ist dabei vielleicht auszunehmen, da hier auch das Spaltprodukt, das Phenol, eine nicht unerhebliche Giftigkeit besitzt. Die übrigen Kohlensäureester, insbesondere die Aminophenolester zeigen sich so wenig giftig, daß sie mit Präparaten von der Klasse des Aspirins zu vergleichen sind, von denen man einem Kaninchen mehrere Gramme einspritzen kann, ohne eine Störung hervorzurufen. Intravenös ist die Giftigkeit eine größere, doch immer wesentlich geringere als die eines Anästhetikums, wie beispielsweise des Novokains. Diese Verhältnisse sind nur im Hinblick auf die chemische Spaltbarkeit zu verstehen. Einen deutlichen Hinweis auf die Spaltung der Ester im Organismus gibt schon die Vergiftung mit dem Phenolkohlensäureester (Versuch Nr. 1). Bei dieser folgt auf die anfängliche Allgemeinvergiftung mit Krämpfen, Kollaps und Atemstörung von der Form der Novokain- oder Kokainvergiftung ein Zustand lebhafter feinschlägig klonischer Krämpfe und Zittern der ganzen Körpermuskulatur, der durchaus der Form der Phenolvergiftung entspricht. Kann man also hier die Spaltung im Orga-

nismus direkt an den Vergiftungserscheinungen sehen, so ist der bei allen Präparaten auffallend rasche Ablauf der Vergiftung ein weiteres Zeichen für die besonders rasche Spaltung der eingespritzten Gifte im Organismus; während die schweren Vergiftungserscheinungen beim Novokain oder Kokain bei intravenöser Injektion gegen 10 Minuten anhalten, verläuft die Vergiftung mit den Kohlensäureestern innerhalb von 1—2 Minuten. Auch nach anfänglich schwerster Vergiftung kann man schon $1^1/_2$ Minuten nach der Injektion das Kaninchen wieder sich aufrichten, laufen und fressen sehen. Diese Erscheinungen sind eigentlich nur durch die nachgewiesene leichte Spaltbarkeit der Präparate zu erklären.

Unter den beschriebenen drei Kohlensäureestern zeigt nur der m-Xylenolester auch in Lösung eine größere Stabilität gegen Hydrolyse. Bei dem Amino-o-Kresolester ist nur die Haltbarkeit in Substanz verbessert. Dementsprechend ist auch die Giftigkeit nur bei dem m-Xylenolester eine wesentlich stärkere als bei den in o-Stellung zur OH-Gruppe nicht substituierten Verbindungen. Der Unterschied zeigt sich überhaupt nur bei der intravenösen Injektion. Auch hier ist der Ablauf der Vergiftung noch ein sehr rascher, wesentlich rascher als bei der Novokainvergiftung. Doch ist die tödliche Dosis ganz wesentlich niederer. Bei der subkutanen Vergiftung, bei der das Gift weniger rasch an die Stellen seiner Wirksamkeit im Zentralnervensystem gelangt, unterliegt es früher im Getriebe des Zellstoffwechsels der Zerstörung, als es in der Nervenzelle die zur Vergiftung erforderliche Konzentration erreichen kann. Bei der intravenösen Injektion dagegen kann rasch im Zentralnervensystem eine zur tödlichen Vergiftung ausreichende Konzentration entstehen, bevor das Gift durch Esterspaltung unschädlich gemacht wird. Diese Gesichtspunkte, die eigentlich für jedes Gift gelten, besonders aber für alle Lokalanästhetika, die ja fast durchweg Ester sind, gelten nur in besonders augenfälligem Maße für die Kohlensäureester.

Auch bei der Betrachtung der anästhesierenden Wirkung ist in entsprechender Weise auch die Spaltbarkeit zu berücksichtigen. Wir sehen an der Cornea des Kaninchens und an der Froschhaut eine eben angedeutete Wirkung der Kohlensäureester; nur der m-Xylenolester zeigt sich etwas stärker wirksam. Wir haben hier bei der Oberflächenanästhesie mit Verhältnissen zu tun, die den bei der subkutanen Vergiftung vorliegenden vergleichbar sind: das Gift wird auf die Haut bzw. Schleimhaut gebracht, dringt durch die Haut in die Tiefe und wird vom Blutstrom weggespült. Es entsteht also ein Konzentrationsgefälle von der Oberfläche zum Blutgefäß. Die freien

Nervenendigungen, deren Vergiftung wir wünschen, liegen zwischen Zellen des Epithels, die noch einen gewissen Stoffwechsel besitzen und damit für weiteres Verschwinden des Giftes sorgen können. Auch in dieser Richtung entsteht damit ein Konzentrationsgefälle. Durch diese Verhältnisse ist es leicht erklärlich, daß ein Gift, das leicht der Spaltung unterliegt, auch bei Anwendung großer Konzentrationen nur zu einer flüchtigen Wirkung gelangt. Anders liegen die Verhältnisse bei der Anästhesie des Nervenstammes, wobei das Gift, mit den Verhältnissen bei der intravenösen Injektion vergleichbar, direkter an den Ort seiner Wirksamkeit gelangt. Der Abstrom ist bei einem um einen Nervenstamm angelegten Depot in seiner Wirkung auf die Konzentration des Giftes zu vernachlässigen, die Spaltung infolge des geringen Stoffwechsels des Nerven und der unerheblichen Berührung der Giftlösung mit den Fermenten des Zellstoffwechsels gering; damit ist eine starke Wirkung ermöglicht, die bei den Kohlensäureestern der Wirkung des Novokains kaum nachsteht. Die Spaltbarkeit bildet damit genügend Erklärung für die Wirkungen der Kohlensäureester im Verhältnis zu denen des Novokains. Man kann begründet behaupten: der p-Aminophenolkohlensäureester dürfte sich vom Novokain in seiner Wirkung nicht mehr unterscheiden, wenn er nicht der Spaltung verfiele.

Aus der Untersuchung dieser Präparate konnte man die Hoffnung entnehmen, zu einem Fortschritt in der Technik, insbesondere der großen Leitungsanästhesie, wie beispielsweise der Para-Vertebralanästhesie oder ähnlichen Methoden bei großen Operationen zu gelangen und eine gute Anästhesie bei völliger Ungiftigkeit und Vermeiden der störenden Nebenwirkungen zu erreichen, mit Präparaten, die auch bei Menschen die Einspritzung von mehreren Gramm erlaubten. Die Präparate wurden auch zum Teil mit nicht unbefriedigenden Erfolgen klinisch geprüft. Indessen ist der Wert eines solchen Präparates auch wesentlich danach zu beurteilen, welche Garantien geboten werden können, daß es dem Arzt und dem Kliniker auch in unzersetzter wirksamer Form geliefert wird, selbst auf die Gefahr eines langen Lagerns im Zwischenhandel und in den Apotheken hin. Eine solche Garantie war für die Kohlensäureester nicht zu übernehmen, deswegen konnten sie auch keine praktische Bedeutung gewinnen.

Aromatische Alkohole.

Überblickt man die Tabelle, dann zeigen die aromatischen Alkohole manchen Parallelismus mit den Kohlensäureestern. Die geringe allgemeine Giftwirkung fällt ganz in die Größenordnung der bei den

Kohlensäureestern gefundenen Zahlen. Auch der Ablauf der Vergiftung ist bei beiden Gruppen ein ziemlich rascher. Nur die Erscheinungen sind etwas verschieden. Die Kohlensäureester verursachen als Alkaloide zentrale Erregung und allgemeine Krämpfe. Die aromatischen Alkohole haben dagegen nur narkotische Wirkung. Die anästhesierende Wirkung am Nervenstamm ist entsprechend den Literaturangaben der des Novokains gleichwertig; an der Cornea ist die Wirkung der der Kohlensäureester ganz wesentlich, der des Novokains deutlich überlegen. Im ganzen ergeben sich also in dieser Beziehung nicht unwesentliche Vorzüge dieser Präparate vor anderen. Ein Nachteil ist demgegenüber die verhältnismäßig geringe Löslichkeit. Außerdem sind die Vorzüge durch eine Reizwirkung erkauft. Wir sehen am Kaninchenauge beim Eintropfen der Lösungen in den Bindehautsack lebhafte Abwehrreaktionen, dann Rötung und Schwellung der Konjunktiva, Erscheinungen, die beim Novokain und Kokain ausbleiben. Auch bei der intrakutanen Injektion ins Kaninchenohr verursachen die aromatischen Alkohole Entzündungen, während mit entsprechenden Konzentrationen Novokain die Injektionsstelle völlig reizlos bleibt. Eine solche gewebsschädigende Wirkung, die im Tierversuch schon nachweisbar ist, ist in der Regel bei Menschen noch wesentlich ausgesprochener. Es dürften damit die Vorzüge dieser Präparate mehr als aufgehoben sein. Das Kokain in der Oberflächenanästhesie zu ersetzen sind die aromatischen Alkohole nicht geeignet, weil sie viel zu schwach und flüchtig wirksam sind. Das Novokain in der Zahnheilkunde und der kleinen Chirurgie zu ersetzen, bieten sie keinerlei Vorzug, da hier eine Giftwirkung des Novokains praktisch nicht in Betracht kommt. Es hätte keinen Sinn, weil etwa die 50fache Menge des verwendeten Novokains möglicherweise eine Allgemeinvergiftung hervorrufen könnte, zu einem Präparat zu greifen, das deutliche gewebsschädigende Wirkung besitzt. In der großen Leitungsanästhesie aber, bei der man mit dem Novokain in die Nähe von Dosen kommt, die eine Allgemeinwirkung haben können, dürfte es auch recht bedenklich sein, mit einem Präparat zu arbeiten, das nicht völlig reizlos ist, wie es vom Novokain außer Zweifel steht.

Novokain und Kokain.

Die mit den gebräuchlichsten Anästheticis Novokain und Kokain erhaltenen Versuchsergebnisse sind des Vergleichs wegen mit in die Tabelle aufgenommen. Am sensiblen Nervenstamm ist die Wirkung des Novokains der des Kokains verhältnismäßig wenig unterlegen; an der Cornea und der Froschhaut dagegen wesentlich deut-

licher. Das entspricht den Erfahrungen in der Klinik, die dazu geführt haben, für die Oberflächenanästhesie nur das Kokain, für die Leitungsanästhesie dagegen das Novokain zu bevorzugen. Dieser Unterschied, der schon in den noch eben wirksamen Konzentrationen gegeben ist, wird noch verstärkt, wenn man die Dauer der Wirkung mit berücksichtigt, wobei sich zeigt, daß die Novokainwirkung wesentlich flüchtiger ist, als die des Kokains. Dem raschen Abklingen der Novokainwirkung an der Schleimhaut entspricht eine prompte Reversibilität der Leitungsunterbrechung am sensiblen Nervenstamm nach Ausspülen der Giftlösung. In beiden Fällen hält die Kokainwirkung auch bei wesentlich verdünnteren Lösungen wesentlich länger an. In der Praxis der Leitungsanästhesie ist die rasche Reversibilität der Novokainwirkung ziemlich bedeutungslos, sie tritt so lange nicht ein, als das um den Nervenstamm angelegte Depot anästhesierender Lösung nicht resorbiert ist, und die Resorption desselben wird durch Adrenalinzusatz stark verzögert. An der Schleimhaut ist diese Flüchtigkeit der Wirkung jedoch nicht völlig durch Adrenalin zu kompensieren. Versuche, das Novokain auch für diese Zwecke zu verwenden, können deshalb nur zu unbefriedigenden Ergebnissen führen. Mit der geringen Wirkung des Novokains an der Schleimhaut gegenüber dem Kokain ist, ähnlich wie bei den Kohlensäureestern, eine ganz wesentlich geringere Giftigkeit gewonnen.

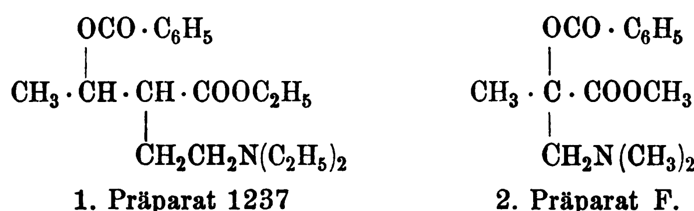
Neuerdings hat Rohde (14) eine größere Anzahl von Präparaten, darunter auch Novokain und Kokain, bezüglich ihrer anästhesierenden Wirkung mit einer verbesserten Braunschen Infiltrationsmethode geprüft (s. o. S. 39). Diese Methode gibt nicht die Verhältnisse einer reinen Leitungsanästhesie wieder; die Unterschiede zwischen Novokain und Kokain wurden deshalb größer gefunden. Indessen ergeben sich aus den Versuchsprotokollen lange nicht so erhebliche Unterschiede, wie aus dem Text.

Benzoyl-β-oxy-α-diäthylaminoäthylbuttersäureäthylester.

Wenn die Kohlensäureester und auch in gewissem Sinne die aromatischen Alkohole den pharmakologischen Eigenschaften nach dem Novokain wesentlich näher stehen als dem Kokain, ist der substituierte Oxybuttersäureester dem Kokain ähnlicher. Der wesentliche Unterschied gegenüber dem Kokain ist die erhebliche Differenz zwischen subkutaner und intravenöser Giftigkeit, d. h. also, das neue Präparat ist subkutan schwerer resorbierbar als das Kokain; während es subkutan nicht giftiger ist, ist es intravenös fast dreifach giftiger als das Kokain. Die Eigenschaft verhältnismäßig schwerer Resor-

bierbarkeit vermag für die praktische Verwendung die relativ hohe Giftigkeit, wie sie sich bei der intravenösen Injektion zeigt, auszugleichen. Dieser Ausgleich wird ein doppelter durch die starke anästhesierende Wirksamkeit des Präparates, das sowohl am sensiblen Nervenstamm, als bei der Oberflächenanästhesie, wie die beschriebenen Versuche zeigen, dem Novokain und dem Kokain mehrfach überlegen ist.

Der substituierte Buttersäureester wurde auch mit einem entfernt ähnlich konstituierten Präparat, das für E. Fourneau durch D. R. P. 202167 geschützt ist, dem Benzoyl-α-oxy-α-dimethylaminomethylpropionsäuremethylester verglichen. Entsprechend der Konstitution, die aus dem Namen hervorgeht, und durch Formel 2 erläutert wird,



1. Präparat 1237 2. Präparat F.

enthält dieses Vergleichspräparat die Aminogruppe und die Alkoholgruppe in α-β-Stellung. Demgegenüber stehen diese beiden Gruppen in dem neuen Präparat, dem Benzoyl-β-oxy-α-diäthylaminoäthylbuttersäureäthylester, in α-δ-Stellung. Nach J. von Braun (3) und Wichura (16) ist für die Wirkung die Stellung der benzoylierten Alkoholgruppe zur Aminogruppe wesentlich und zwar soll die günstigste Wirkung dann erreicht werden, wenn diese beiden Gruppen zueinander in α-γ-Stellung stehen. Hier war also eine ganz wesentliche Überlegenheit des α-δ-Substitutionsproduktes gegenüber dem α-β-Substitutionsprodukt festzustellen. Ein entsprechendes α-γ-Produkt herzustellen gelang infolge chemischer Schwierigkeiten nicht. Es ist deshalb nicht ersichtlich, ob die von Braun gefundene Gesetzmäßigkeit auch für diese Reihe stimmt. Dagegen wurden verschiedene Präparate dargestellt, die die anderen Unterschiede des neuen Präparates gegenüber dem Fourneauschen in ihrer Bedeutung aufklären sollten. Es wurden Methylester anstelle des Äthylester, Dimethylamine an Stelle des Diäthylamins, ferner höhere Homologe durch Einführung von Alkylen am α-Kohlenstoffatom dargestellt, Präparate bezüglich deren chemischer Darstellung auf die Patentschrift verwiesen werden kann, die alle in ihren pharmakologischen Eigenschaften dem beschriebenen substituierten Oxybuttersäureester so ähnlich waren, daß auf die genauere Beschreibung verzichtet werden konnte. Das Ge-

samtergebnis dieser Versuche gegenüber dem von Fourneau patentierten Präparat ist, daß die stärkere Wirkung des neuen Präparates doch wahrscheinlich entsprechend den von Braunschen Befunden im wesentlichen durch die gegenseitige Stellung von Amino- und benzoylierter Alkoholgruppe bedingt ist und nicht durch die anderen im Molekül vorgenommenen Veränderungen. Im ganzen war eine sehr erhebliche Überlegenheit des neuen Präparates mit der langen Kohlenstoffkette gegenüber dem französischen festzustellen. Das letztere ist nicht sehr giftig, aber auch an der Schleimhaut nur sehr schwach wirksam bei leidlicher doch unbefriedigender Wirkung am sensiblen Nervenstamm.

Der substituierte β-Oxybuttersäureester wurde in zahlreichen Fällen an mehreren Kliniken als Ersatzmittel für das Kokain in der Schleimhautanästhesie geprüft. Die größtenteils günstigen Ergebnisse werden an anderer Stelle veröffentlicht werden. Ein grundsätzlicher Unterschied des neuen Präparats gegenüber dem Kokain ist seine gefäßerweiternde Wirkung. In der Praxis war dieselbe je nach Bedarf leicht dadurch auszugleichen, daß man die doppelte Menge Suprarenin den Lösungen zusetzte, als man sonst für Kokainlösungen gebraucht. So wurde dann derselbe Effekt wie mit Kokain erzielt. Näheres wird in einer klinischen Arbeit dargelegt werden.

Da gerade mit diesen Präparaten sehr zahlreiche Versuche angestellt worden sind, sind zur Veranschaulichung der Bedeutung des Tiermaterials eine Anzahl Versuche an sehr verschieden empfindlichen Fröschen angeführt. Besonders sei auf einige Versuche mit Fröschen in der Laichzeit hingewiesen, deren sensible Nervenstämme offenbar für den Angriff der Anästhetika besonders empfindlich sind. Die in dieser Zeit gewonnenen Zahlen würden absolut genommen ein völlig falsches Bild geben und dürften auch relativ von geringerem Wert sein als die Versuche an Fröschen in anderen Jahreszeiten. Trotzdem, wenn man auch alle Versuche, die eine auffallend hohe Wirksamkeit des Präparates ergeben, im Hinblick auf das verwendete Tiermaterial ausscheidet, bleibt auch mit einwandfreien Fröschen eine mehrfache Überlegenheit des substituierten Oxybuttersäureesters gegenüber dem Kokain, und zwar sowohl an der Schleimhaut, wie am Nervenstamm.

Eukupin und Vuzin.

Die von Morgenroth in die Therapie eingeführten und auch für die Zwecke der Lokalanästhesie empfohlenen Chininderivate bringen in ihrer Wirkung gegenüber den übrigen bekannten Anästhe-

ticis einen neuen Faktor zum Ausdruck. Betrachtet man nur die eben noch wirksame Grenzkonzentration ohne Rücksicht auf Eintritt und Dauer der Anästhesie, dann sind Eukupin und Vuzin in ihrer Wirkung dem Kokain überlegen, und stehen nur dem zuletzt beschriebenen Oxybuttersäureester deutlich nach. Für diese Hydrokupreinderivate genügt jedoch eine solche Betrachtungsweise nicht. Ihr charakteristisches Merkmal ist der langsame Eintritt der Wirkung und das noch viel langsamere Abklingen der Anästhesie. Schon beim Chinin selbst, das vor allem von amerikanischen Autoren zur Lokalanästhesie empfohlen wurde, ist zu beobachten, daß die Anästhesie sehr langsam eintritt und lange anhält. Es wird deshalb von Daueranästhesie gesprochen (Morgenroth) und empfohlen, die Daueranästhesie durch ein Chininderivat mit einer Novokainanästhesie einzuleiten. In der von Morgenroth und Mitarbeitern beschriebenen homologen Reihe von Hydrokupreinderivaten zeigte das Vuzin die maximale anästhesierende Wirkung. Dies gilt besonders auch für die Dauer. Noch die Wirkung der Grenzdosis des Eukupins ist an einem Tag reversibel. Die Grenzdosis des Vuzins dagegen war in unseren Versuchen innerhalb 8 Tagen irreversibel. Würde man mit stärkeren Konzentrationen arbeiten, als mit den eben gerade noch wirksamen, dann wäre, wie nicht näher beschriebene Versuche ergaben, auch die Eukupinanästhesie nicht wesentlich besser reversibel, als die durch Vuzin erzielte. Die Absicht einer genauen Untersuchung der Wirkung der Hydrokupreinderivate lag nicht im Rahmen dieser Arbeit. Die Versuche mit diesen Substanzen hatten nur den Zweck, den wechselseitigen Vergleich der verschiedenen Gruppen von Anästheticis auch nach dieser Seite hin zu verankern. Es ist damit gezeigt, daß die Art der Wirkung dieser Präparate zwar quantitativ nicht grundsätzlich von den in der Tabelle aufgeführten, nächststehenden anderer Klassen verschieden ist, daß aber der Unterschied ein wesentlich qualitativer ist und in stark verlangsamtem Eintritt und schlechter Reversibilität besteht.

Resorption und Reversibilität.

Wir sahen, daß das Novokain für die Schleimhautanästhesie nicht gebräuchlich ist und daß das mit der Flüchtigkeit seiner Wirkung an dieser Stelle im Zusammenhang steht. Man findet in der Literatur öfters die Ansicht ausgesprochen, daß dieses Versagen des Novokains auf ein schlechtes Eindringen in die Schleimhaut zurückzuführen sei. Dieser Meinung kann ich mich nicht anschließen. Wäre sie richtig, dann müßte die einmal eingetretene Anästhesie auch länger anhalten.

Versucht man die Cornea mit einer nicht zu starken Lösung Novokain zu anästhesieren, dann sieht man in der Regel, daß der erste Tropfen nicht genügt, sondern man das Eintropfen zwei- bis dreimal wiederholen muß, bis die Anästhesie erreicht ist, die am anderen Auge mit einem Tropfen Kokain — oder, wenn man die Bedeutung der Gefäßwirkung, die beim Kokain eine verengernde ist, ausschalten will, mit dem Oxybuttersäureester — sofort eintritt. (Ich verweise auf die Versuche Nr. 3, 81.) Ist nun beiderseits die Anästhesie erreicht, dann ist anzunehmen, daß auf der Novokainseite wenigstens ebensoviel oder mehr Gift in die Schleimhaut eingedrungen ist, als auf der Kontrollseite, da bei der Kürze der Zeit und der eingetropften Menge der Abfluß mit dem Tränenstrom in seiner Bedeutung nicht so hoch veranschlagt werden kann. Wäre dann die Diffundierbarkeit des Novokains besonders gering, dann müßte die einmal eingetretene Anästhesie länger anhalten. Das Gegenteil aber ist der Fall: die spät eingetretene Novokainanästhesie verschwindet sehr rasch wieder, während die rasch eingetretene Kokainanästhesie lange anhält. Diese Beobachtungen sind am ungezwungensten damit zu erklären, daß das Novokain besonders leicht diffundiert und die zur Anästhesie erforderliche Konzentration am Nerven spät eintritt, nicht, weil zu wenig Novokain dahin gelangt, sondern weil gleichzeitig zu viel Novokain wieder weiter in den Blut- und Saftstrom abdiffundiert. Ein weiterer Beweis für die gute Diffundierbarkeit des Novokains sind die Versuche am Reflexfrosch, bei denen nach Eintauchen der Pfoten in verdünnte Novokainlösungen in der Regel früher allgemeine Narkose als lokale Anästhesie eintritt (vgl. auch Protz 13). Analog liegen die Verhältnisse bei der Leitungsanästhesie. Hier tritt die Novokainanästhesie so prompt ein, wie die Wirkung irgend eines anderen Präparates, weil eben das bei der Schleimhautanästhesie störende Moment des Abstroms wegfällt. Nach dem Ausspülen der Lösung ist aber die Wirkung auch auffallend prompt reversibel, das ist wieder nur mit leichter, nicht mit schwerer Diffundierbarkeit vereinbar.

Das Gegenstück dazu bilden die Versuche mit Vuzin. Hier haben wir ein Präparat vor uns, das sicher schwer diffundierbar ist: Die Anästhesie tritt spät ein und ist irreversibel. Wir müssen also aus den Versuchen den Schluß ziehen, daß das Novokain in den Geweben sehr leicht diffundiert; das ist leicht vereinbar mit der besonders geringen gewebsschädigenden Wirkung. In ähnlicher Weise kann aus den oben beschriebenen Versuchen geschlossen werden, daß auch die Kohlensäureester und die aromatischen Alkohole gut diffundieren und rasch durch die Schleimhaut durchdringen.

Der Diffundierbarkeit entspricht die Resorbierbarkeit bei der subkutanen Injektion. Hier sind die Verhältnisse bei den Kohlensäureestern dadurch kompliziert, daß die leichte Spaltbarkeit der leichten Resorbierbarkeit entgegengesetzt wirkt. Erstere verhindert die Ansammlung einer tödlichen Konzentration im Zentralnervensystem, letztere wäre geeignet, sie zu beschleunigen. Die Spaltbarkeit der Kohlensäureester in alkalischer Reaktion und bei Anwesenheit der verschiedenartigen Fermente und Katalysatoren des Zellstoffwechsels ist jedoch eine derart leichte, daß trotz der raschen Resorption selbst Gaben von mehreren Gramm pro Kilo vom Kaninchen auf subkutanem Wege ohne Vergiftungserscheinungen ertragen werden. Was hier durch die Spaltbarkeit erreicht wird, bewirkt bei dem substituierten Oxybuttersäureester die verhältnismäßig geringere Resorbierbarkeit: das intravenös gegeben sehr giftige Präparat ist subkutan auffallend wenig giftig; die langsame Resorption des unter der Haut angelegten Depots in Verbindung mit der bei jedem Anästhetikum eintretenden Esterspaltung, die zu ungiftigen Zerfallsprodukten führt, verhindert den raschen Eintritt einer tödlichen Konzentration im Zentralnervensystem.

Wenn sich bezüglich Resorbierbarkeit und Reversibilität der Wirkung die Kohlensäureester, Novokain, Kokain und der substituierte Oxybuttersäureester nur quantitativ unterscheiden und alle mehr oder minder gute Diffundierbarkeit besitzen, ohne mit den Geweben irgendwelche ersichtlichen Bindungen einzugehen, sehen wir bei den Hydrokupreinderivaten gleichzeitig mit der Anästhesie eine Gewebsveränderung entstehen: Die Cornea des Kaninchens oder die den sensiblen Nerven umgebende Muskulatur verliert an Duchsichtigkeit und nimmt das Aussehen einer leichten Ätzwirkung an. Morgenroth nennt diesen Zustand, dessen geringe Schädlichkeit er nachweisen konnte, »Antiseptische Imprägnierung«, über deren Verwendung zur chemo-therapeutischen Gewebsinfiltration eine erhebliche chirurgische Literatur besteht. Hier kommt es nur darauf an, zu zeigen, daß damit wohl nicht nur ein quantitativer, sondern auch ein qualitativer Unterschied gegenüber den anderen Anästheticis auf die Gewebe gegeben ist, daß es sich hier nicht um eine reine Diffussion handelt, sondern, daß Adsorptionserscheinungen an die Kolloide der Zellen und der übrigen Gewebselemente, und Veränderungen des kolloidalen Zustandes derselben mit eine Rolle spielen. Inwieweit diese Gewebsveränderungen als harmlos aufzufassen sind, darüber können in letzter Linie nur umfangreiche Versuche in der Praxis entscheiden, die anscheinend im günstigen Sinne ausgefallen sind, soweit es sich in der Chirurgie um chemo-therapeutische Verwendung

handelte. Ob aber eine umfangreichere Leitungsanästhesie bei so geringer Reversibilität noch harmlos ist, das muß nach dem Ausfall unserer Versuche immerhin in Zweifel gezogen werden.

Nebenwirkungen.

Für die Brauchbarkeit eines Anästhetikums sind noch weitere pharmakologische Eigenschaften maßgebend. Eine entscheidende Bedeutung besitzt für den Kliniker die Reizwirkung. Nur völlig reizlose Präparate können für die klinische Verwendung empfohlen werden. Schon eine recht geringe Reizwirkung ist an der Cornea des Kaninchens nachweisbar. Das Tier macht Abwehrbewegungen, kneift das Auge zu, es entsteht Schwellung und Rötung der Bindehaut, mehr oder minder starke Trübung der Cornea. Solche Präparate sind unbrauchbar, denn die am Tier sichtbaren Reizwirkungen treten beim Gebrauch beim Menschen immer stärker hervor. Eine feinere Prüfung der Reizwirkung ist durch intrakutane oder subkutane Injektion in das Ohr des Kaninchens möglich. Reizende Präparate verursachen eine Entzündung, die bei starker Reizwirkung zu einer Nekrose und einem Substanzverlust führt. Von den beschriebenen Präparaten besitzt der Phenolkohlensäureester eine deutliche Reizwirkung, was bei der zu erwartenden Phenolabspaltung nicht erstaunlich ist. Aber auch die aromatischen Alkohole, Phenyläthylalkohol und Saligenin reizen; letzteres so ausgesprochen, daß anzunehmen ist, daß sich die Wirkung bei Verwendung in der Praxis störend bemerkbar macht.

Von großer Bedeutung für den Kliniker ist die Gefäßwirkung der Anästhetika. Die in der Regel entstehende Gefäßlähmung bedingt bei Operationen, insbesondere in der Hals- und Nasenpraxis störende Blutungen. Andererseits wird oft auch unangenehm empfunden, wenn, z. B. bei Entfernen von Adenoiden, durch den Gefäßkrampf die zu entfernenden Wucherungen fast völlig verschwinden. Darüber soll in einer klinischen Arbeit noch berichtet werden. Die Gefäßwirkungen der Anästhetika sind pharmakologisch sehr komplizierte Vorgänge. Sie hängen mit der Adrenalinwirkung zusammen und unterliegen Gesetzmäßigkeiten, die noch dringend weiterer Forschung bedürfen. Das Kokain nimmt in der ganzen Reihe eine Sonderstellung ein, indem es allein die Adrenalinwirkung verstärkt, während alle andern Präparate diese mehr oder weniger abschwächen oder aufheben (1, 5, 10).

Auch bezüglich der Wirkung auf die Pupille nimmt das Kokain mit seiner starken erweiternden Wirkung eine Sonderstellung ein (10),

die klinisch nicht ohne Bedeutung ist. Versuche über diese Wirkungen sind noch nicht abgeschlossen. Es soll darauf später zurückgegriffen werden.

Leitungsanästhesie und Oberflächenanästhesie.

(Zusammenfassung.)

Die Wirkungen, die ein Gift an irgendwelchen Erfolgsorganen hervorbringt und die den eigentlichen Vergiftungserscheinungen zugrunde liegen, sind in den allermeisten Fällen etwas völlig unbekanntes und nur Hypothesen zugänglich. Besondere Unterschiede in den Erscheinungen bei Vergiftung mit zwei verschiedenen Präparaten auf solche Wirkungen zurückzuführen heißt deshalb so viel wie vorläufig auf eine Erklärung verzichten. Ein wesentlicher Faktor aber, der jeder Vergiftung zugrunde liegt, ist die Konzentration, die das Gift am Ort seiner Wirkung erreicht. Diese hängt von physikalischen und chemischen Eigenschaften des Giftes ab und ist einer Untersuchung und Aufklärung einigermaßen zugänglich; darin sind auch schon einige Erfolge erzielt worden. So dürften auch für die Lokalanästhetika in der Regel für die Wirkung schon solche Momente entscheidend sein, die einer genaueren Einsicht zugänglich sind. Und dahin gehören Eigenschaften der Gifte, die erleichtern oder ermöglichen, daß dasselbe an irgendeinem Wirkungsort die zum Zustandekommen einer Vergiftung erforderliche Konzentration erreicht.

Wir sahen, daß eine leichte Spaltbarkeit die Giftigkeit stark herabsetzt, aber auch die Wirkung auf die Schleimhaut fast aufheb während man durch die angewandte Technik am Nervenstamm durch Anlage eines Depots sich von dieser Eigenschaft unabhängig machen und eine günstige Wirkung erzielen kann. Wir sahen, daß eine leichte Diffundierbarkeit die subkutane Giftigkeit gegenüber der intravenösen erheblich verstärken muß und die Schleimhautanästhesie stört, indem das Anästhetikum zu rasch den Ort, an dem es wirken soll, wieder verläßt; während wieder am Nervenstamm durch Anlage eines Depots und durch Adrenalinzusatz die wirksame Substanz genügend lange festgehalten werden kann, um eine gute Anästhesie zu erzielen. Solche Präparate also, die bei verhältnismäßig geringer Giftigkeit, guter Diffundierbarkeit und vielleicht leichter Spaltbarkeit, vermöge deren sie im Organismus rasch in ungiftige Komponenten zerfallen, zwar ihrer Eigenschaften wegen an der Schleimhaut versagen, aber an Nervenstämmen oder bei der Infiltrationsanästhesie, eine günstige Wirkung besitzen, sind auch pharmakolo-

gisch als Leitungsanästhetika zu bezeichnen. In diese Gruppe fallen das Novokain und die beschriebenen Kohlensäureester.

Andererseits sahen wir, daß die geringe Resorbierbarkeit vielleicht auch Adsorbierbarkeit an die Gewebskolloide, sonst allgemein recht giftige Präparate, von der Schleimhaut nur langsam in den Kreislauf gelangen läßt und unter Vermeidung von Allgemeinvergiftungen eine günstige, langanhaltende Lokalanästhesie bedingt. Solche Präparate sind als Oberflächenanästhetika zu bezeichnen. Unter diese Gruppe fällt das Kokain und der beschriebene substituierte Oxybuttersäureester.

Es ist noch immer eine weit verbreitete Ansicht, daß das Novokain und das Kokain sich nur dadurch unterscheiden, daß das letztere einfach die doppelte anästhesierende Wirkung besitzt und entsprechend giftiger ist. Diese Ansicht widerspricht der Praxis und den pharmakologischen Ergebnissen. Sie muß zu groben Mißerfolgen führen, wenn man glaubt daraus den Schluß ziehen zu können, einfach mit der doppelten Konzentration Novokain, das Kokain in der Oberflächenanästhesie ersetzen zu dürfen, ebenso wie man keineswegs zur Leitungsanästhesie die doppelte Konzentration Novokain benötigt, die an Kokain erforderlich ist.

Literatur.

1. Abe, Katsuma, Tohoku journ. of exp. med. 1920, Bd. 1, S. 382. — 2. Bylsma, Ztsch. f. d. ges. exp. Med. 1920, Bd. 11, S. 257. — 3. v. Braun, J., Ber. d. D. chem. Ges. 1918, Bd. 51, S. 235; 1920, Bd. 53, S. 601. — 4. E. Fourneau, D. R. P. 202 167; Friedl. Bd. 9, S. 984. — 5. Fröhlich und Loewi, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 159. — 6. Fromherz, Ebenda 1914, Bd. 76, S. 257. — 7. Gros, Lokalanästhetika und Narkotika. Ebenda Bd. 62, S. 380; Bd. 63, S. 80; Bd. 64, S. 67; Bd. 67, S. 132. — 8. Hjort und Kaufmann, Phenyläthylalkohol. Journ. of pharm. a. exp. ther. 1920, Bd. 15, S. 129 und Proc. of the soc. exp. biol. a. med. New York 1920, Bd. 17, S. 79. — 9. Kochmann, M., Über schmerzstillende Mittel. Therap. Monatshefte 1914, S. 641. — 10. Kuroda, M., Journ. of pharm. a. exp. therap. Bd. 7, S. 423—39. — 11. Morgenroth und Ginsberg, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 2183 und 1913, S. 343. — 12. Morgenroth und Tugendreich, Ebenda 1916, S. 243. — 13. Protz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86, S. 238. — 14. Rohde, Lokalanästhesierende Wirkung der Antipyretika, Opiumalkaloide und Salze. Ebenda 1921, Bd. 91, S. 173. — 15. Sollmann, Vergleich der Wirksamkeit örtlicher Anästhetika. I. Am motorischen Nerven. Journ. of pharm. a. exp. therap. 1917, Bd. 10, S. 379. II. Am sensiblen Nerven. Ebenda 1918, Bd. 11, S. 1. III. An der Froschhaut. Ebenda 1918, Bd. 11, S. 9. IV. An der Kaninchen-Cornea. Ebenda 1918, Bd. 11, S. 17. V. An der menschlichen Haut. Ebenda 1918, Bd. 11, S. 69. VI. An der Schleimhaut. Ebenda 1918, Bd. 11, S. 69. — 16. Wichura, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie 1919, Bd. 20, S. 1.

Inhaltsübersicht.

III.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Studien zur unspezifischen Reiztherapie.

III. Mitteilung: Über die Wirkungssteigerung autonomer Nervenendgifte als Reaktion auf die Umstimmung.

Von

H. Freund und R. Gottlieb.

(Mit 5 Kurven.)

I.

Jede Veränderung der Reaktion auf Reize muß auf einer Zustandsänderung der funktionierenden Elemente beruhen, mag diese Änderung physikalischer oder chemischer Natur sein. Gut verfolgbare Giftwirkungen geben deshalb die Möglichkeit, ein quantitatives Bild von Zustandsänderungen zu gewinnen. Der Nachweis einer Umstimmung des Organismus durch eine Vorbehandlung kann Aufschluß darüber geben, ob sich der Zustand bestimmter Angriffspunkte geändert hat. Wir teilen im folgenden einige Versuche mit, welche die Umstimmung durch unspezifische Reize erweisen. Ob die Befunde, die im Sinne einer erhöhten Erregbarkeit autonomer Nervenendapparate sprechen, geeignet sind, die — übrigens noch umstrittenen — Heilerfolge derartiger Behandlungen zu erklären, bleibt abzuwarten.

Daß die verschiedenartigsten unspezifischen Reize den Zustand der Organe in ähnlicher Weise ändern, wird allgemein angenommen[1]). Jede Art parenteraler Eiweißzuführung gehört hierher — von dem nicht spezifischen Anteile der Wirkung spezifischer Sera bis

---

1) Literaturübersicht bei Kaznelson, in Weichardts Ergebnisse der Hygiene 1920, Bd. 4, S. 249.

zum Rekonvaleszentenserum und normalem Serum, von der spezifischen Vakzine und Heterovakzine bis zur Milchinjektion und Deuteroalbumose, ferner die Bluttransfusion, aber auch die Injektion löslicher Stärke, Gelatine, kolloidaler Metalle und kolloidaler Kieselsäure. Um die gemeinsamen Eigenschaften dieser so verschiedenen Mittel hervorzuheben, hat Luithlen[1]) von »Kolloidtherapie« gesprochen. Wenn die parenterale Zufuhr auch nicht kolloidaler Substanzen, z. B. starker Salzlösungen, wenn die intramuskuläre Injektion von Terpentinöl oder Schwefel, wenn jede Art rasch einsetzenden Gewebszerfalles eine ähnliche Zustandsänderung bewirkt, so läßt sich dies durch die Resorption von Zerfallseiweiß, die in mancher Beziehung ähnliche Wirkung der Aderlässe durch das Einströmen von blutfremdem Gewebsplasma in das Blut erklären. Danach wäre die direkte oder indirekte Aufnahme blutfremder kolloidaler Substanzen das Wesentliche. Sachs[2]), Widal[3]) u. a. sehen demgemäß den gemeinsamen Wirkungsmechanismus dieser vielfältigen Eingriffe in einer Zustandsänderung der Blutkolloide. Ihr von der Norm abweichender physikalischer Zustand[4]), ihre »erhöhte Labilität« (Sachs), verändert nach dieser Auffassung das Milieu und damit die Zellfunktionen. Praktisch lassen sich aber auch physikalische Behandlungsmethoden (Besonnung, Röntgenbestrahlung usw.) bekanntlich in gleichem Sinne verwenden. Hier dürften Deutungsversuche, die von dem Übertritt blutfremder Kolloide ins Blut ausgehen, Schwierigkeiten finden. Vielmehr muß sich auch die Wirkung gesteigerter Zelltätigkeit in die Erklärung mit einbeziehen lassen.

Eine andere, übrigens mit der Annahme einer Veränderung von Blutkolloiden nicht unvereinbare Erklärung der unspezifischen Reiztherapie geht von der Giftwirkung der Zellzerfallsprodukte aus. Sie sieht die Ursache der Umstimmung in der durch die Vorbehandlung bewirkten Auslösung von Abbauvorgängen des körpereigenen Eiweißes. Wenn pharmakologisch aktive Produkte des intermediären Abbaus nach unspezifischen Reizen infolge gesteigerten Zellzerfalles in abnormer Zusammensetzung oder infolge gesteigerter Organarbeit in übernormaler Menge zirkulieren, so können sie den Zustand und die Erregbarkeit der funktionierenden Elemente verändern. Je nach Art und Umfang des Abbaus muß es dabei zu vielseitigen Giftwirkungen kommen, die von der Natur und Menge der entstandenen Produkte

1) Luithlen, Wiener klin. Wochenschrift 1913, Bd. 26, Nr. 17 und 1921, Nr. 11.

2) Sachs, Therapeutische Halbmonatshefte 1920, S. 373 und 405.

3) Widal, Abrami und Brissand, Presse médicale 1920, Bd. 28, S. 181.

4) Abderhalden, Pflügers Archiv 1920, Bd. 185, S. 322.

abhängen: von einer bloßen »Umstimmung« im Sinne eines veränderten Ansprechens auf Reize bis zu einer Schädigung der Funktion, die auch zum Kollaps oder zur Kachexie führen kann.

Die Annahme, daß Abbauprodukte das eigentlich wirksame Agens sind, war einer experimentellen Prüfung zugänglich. Ihr Ausgangspunkt war das Studium der Wirkung der Blutplättchensubstanzen als Sonderfall der Wirksamkeit von Produkten, die beim Zellzerfall freiwerden (Freund[1])). Die Plättchensubstanzen sind zwar ihrer chemischen Natur nach unbekannt, ihre Entstehung bei dem mit der Gerinnung verknüpften Zellzerfall ist aber sichergestellt. Als pharmakologische Angriffspunkte ihrer Wirkung erwiesen sich insbesondere die Endapparate des autonomen Nervensystems in Gefäßen und Herz. Freund[2]) fand dann, daß sich Stoffe von gleichem Wirkungscharakter, wie sie im Blute nach der Gerinnung entstehen, unter pathologischen Verhältnissen auch im strömenden Blute nachweisen lassen, und daß sie insbesondere auch nach parenteraler Eiweißzufuhr, nach Aderlässen und nach Röntgenbestrahlung im Blute in vivo auftreten. Wir sehen deshalb in der Entstehung solcher noch unbekannter Stoffe, die als Produkte des Zellabbaues und Zellstoffwechsels angesprochen werden müssen, die experimentell faßbare Folge der unspezifischen Reize. Es liegt nahe, in ihrem Zirkulieren zugleich eine Ursache der veränderten Reaktion des Organismus nach derartigen Eingriffen zu suchen.

Es ist das unbestreitbare Verdienst Weichardts[3]), schon seit langem auf den wahrscheinlichen Zusammenhang von chemischen und physikalischen Reizen mit der »sekundären Entstehung« von Abbauprodukten des körpereigenen Eiweißes hingewiesen zu haben. Er nennt diese Träger der Wirkung »Protoplasmaaktivatoren«; mit Recht hat er die Verschiedenheit der Reaktionsfolgen im Organismus — von der »omnizellulären Leistungssteigerung«, wie er es nennt, bis zur Herabsetzung aller Funktionen im Kollaps und in der »proteinogenen Kachexie« — mit der Verschiedenheit der Art und Menge der Eiweißabbauprodukte zu erklären versucht. Seine Hypothese hätte wohl schon früher zu weiteren Versuchen angeregt, wenn sie nicht von ihrem Ausgangspunkte, den Ermüdungsstudien, her mit der keineswegs allgemein angenommenen Kenotoxinlehre verknüpft gewesen wäre. Weichardt selbst war vielfach bestrebt, die Wirkung

---

1) Freund, Dieses Archiv 1920, Bd. 86, S. 266 und Bd. 88, S. 39; Med. Klinik 1920, Nr. 17, S. 437.

2) Derselbe, Dieses Archiv 1921, Bd. 91, S. 272.

3) Weichardt, Zahlreiche Arbeiten in der Münch. med. Wochenschrift 1918, 1919, 1920 und 1921; siehe dort weitere Literatur.

in vitro hergestellter Eiweißspaltprodukte festzustellen und durch ihre wiederholte Injektion die »Leistungssteigerung« durch parenterale Eiweißzufuhr nachzuahmen. Da nunmehr der Nachweis erbracht ist, daß nach Vorbehandlung mit unspezifischen Reizen wirksame Stoffe im Blute kreisen, so ist die Aufgabe gegeben, in exakterer Weise zu analysieren, was Weichardt »Leistungssteigerung« und »Protoplasmaaktivierung« nennt.

Eindeutige Beweise für eine Umstimmung durch Vorbehandlung sind bisher spärlich. Von Weichardts zahlreichen Untersuchungen zur Proteinkörperwirkung kommen hier nur Versuche in Betracht, in denen er die Funktionsänderung einzelner Organe messend verfolgte[1]). So hat er an Mäusen die Zuckungskurve bei indirekter Reizung der Gastrocnemii registriert und bei genau bekanntem und sehr gleichartigem Tiermaterial unter bestimmten Kautelen übereinstimmende Normalkurven, aber nach Vorbehandlung mit Eiweißspaltprodukten erhöhte Leistung erhalten. Ferner fand er manchmal bei Ziegen eine Steigerung der Milchsekretion, wenn er Albumosen und andere Stoffe injizierte. Er gibt an, daß die Zunahme oft erstaunlich groß war, daß aber bei manchen Tieren jede Einwirkung fehlte, wie er auch die Dosierung änderte.

Wir kennen eine Reihe von Angriffspunkten der Zellzerfallsprodukte aus dem Beispiel des defibrinierten Blutes, das seine Wirksamkeit dem Zellzerfall verdankt; dies sind, soweit bisher sichergestellt, die autonom innervierten Organe — und zwar vermutlich die Nervenendigungen — und außerdem einzelne nervöse Zentren. Wenn sie unterschwellig sind, verändern diese Stoffe die Reaktion überlebender Organe auf andere Gifte. Die Annahme liegt nahe, daß auch im lebenden Tiere die gleichen Funktionen umgestimmt werden, wenn die Zellzerfallsprodukte im Blute kreisen[2]). Durch ihre Gegenwart im Blute neben von außen eingeführten Giften muß es dann zu einer synergischen Verstärkung oder zu einer antagonistischen Abschwächung kommen. Darüber liegen bisher nur wenige Beobachtungen vor.

Am meisten hat man sich mit dem Symptom der Entzündungshemmung nach geeigneter Vorbehandlung beschäftigt. Zuerst hat Luithlen[3]) an Katzen die Entzündungsbereitschaft der Haut mittels verschieden konzentrierter Krotonöleinreibungen untersucht, und zwar

1) Weichardt, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 581; 1919, S. 289 und 1915, S. 1525.

2) Freund und Gottlieb, Ebenda 1921, Nr. 13, S. 383.

3) Luithlen, Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 17.

vor und nach Injektion von artfremdem und arteigenem Serum, Plasma und Blut, Witte-Pepton, Gelatine, löslicher Stärke und kolloidaler Kieselsäure. Stets wurde die Krotonölentzündung gehemmt, am stärksten nach Vorbehandlung mit artfremdem Serum. Spiethoff[1]) hat ähnliche Erfahrungen am Menschen bei der Entzündung durch Chrysarobin gemacht. Zur Analyse dieser Erscheinung prüfte Luithlen[2]) die Geschwindigkeit, mit der chemisch gut bestimmbare Substanzen nach intravenöser Injektion in die Peritonealhöhle von Kaninchen übertreten; aus der Verzögerung des Überganges schloß er auf eine verminderte Durchlässigkeit der Gefäße unter dem Einflusse seiner Vorbehandlung; im gleichen Sinne wirkten auch Aderlässe. Es liegt nahe, die Abdichtung der Gefäße in Zusammenhang zu bringen mit dem von Freund geführten Nachweise, daß nach der Vorbehandlung mit Caseosan, Aderlässen und Röntgenbestrahlung vasokonstriktorische Substanzen im Blute der Tiere auftreten. Über prinzipiell gleiche Ergebnisse, wie Luithlen, berichtet Starkenstein[3]), der als Testobjekt die Senfölchemosis bei Kaninchen untersuchte. Er fand eine Entzündungshemmung nach der parenteralen Zufuhr der verschiedenartigsten Substanzen und zog aus der Hemmung der Ausscheidung von Fluorescëin-Natrium in das Kammerwasser den Schluß, daß durch die Vorbehandlung die Durchlässigkeit der Gefäße vermindert war.

Weiterhin kann als Ausdruck einer Umstimmung gedeutet werden, daß Davidsohn und Friedemann[4]) Kaninchen nach Vorbehandlung mit artfremdem Serum für die fiebererregende Wirkung von Kochsalzinjektionen empfindlicher fanden. Dies bestätigt die älteren Befunde von Krehl und Matthes[5]) bei Anwendung von Deuteroalbumosen. Endlich haben Rosenthal und Holzer[6]) vor kurzem mitgeteilt, daß die Adrenalininstillation ins Kaninchenauge, die normalerweise wirkungslos ist, nach Vorbehandlung mit Typhusimpfstoff Mydriasis hervorruft.

II.

Unsere Versuche gelten der Frage, ob die umstimmende Wirkung der Zellzerfallsstoffe sich auch in vivo nachweisen läßt, wie sie sich nach ihrer Extraktion aus dem Blute an überlebenden Testobjekten hat

1) Spiethoff, nach Kaznelson, a. a. O.
2) Luithlen, Med. Klinik 1913, Nr. 42.
3) Starkenstein, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 205.
4) Davidsohn und Friedemann, Archiv f. Hygiene 1909, Bd. 71.
5) Krehl und Matthes, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 36.
6) Rosenthal und Holzer, Med. Klinik 1921, Nr. 25, S. 675.

zeigen lassen. Zur Prüfung eigneten sich Giftwirkungen, deren Reaktionsablauf am gleichen Tiere in der Norm ausreichende Gleichmäßigkeit aufweist. Die Auswahl war daher nicht groß: wir wählten die intravenöse Adrenalininjektion zur Prüfung auf eine Umstimmung der Gefäßerregbarkeit und die Pilokarpinwirkung als Reagens auf eine Veränderung der Speicheldrüsenfunktion. Den Ablauf der Blutdrucksteigerung durch Adrenalin prüften wir vor und nach Einwirkung unspezifischer Reize an der Katze, die Speichelerregung durch Pilokarpin am Hunde. Als umstimmende Vorbehandlung[1]) wurde auf Grund von früheren Erfahrungen die Injektion von Caseosan und von arteigenem Serum, sowie der Aderlaß benutzt.

A. Steigerung der Adrenalinwirkung auf den Blutdruck durch die Vorbehandlung.

Als Maßstab der Adrenalinempfindlichkeit haben wir den untersten Schwellenwert überhaupt nachweisbarer Blutdrucksteigerung aufgesucht und weiterhin die zu einer Steigerung von mittlerer Höhe führenden Adrenalingaben verglichen.

In Vorversuchen wurde zunächst geprüft, ob die Adrenalinwirkung an Katzen auch ohne Dezerebrierung und Vagusdurchschneidung, die sonst am besten einen gleichmäßigen Ablauf der Blutdrucksteigerung gewährleisten, für unseren Zweck aber ausgeschlossen waren, bei mehrfachen Blutdruckmessungen am gleichen Tiere gleichmäßig genug ausfällt, wenn keine Vorbehandlung vorgenommen wird. Schon die Präparation beim ersten Blutdruckversuch mit der kaum vermeidbaren Infektion konnte vielleicht wie eine umstimmende Vorbehandlung wirken.

Die Versuche wurden in leichter Äthernarkose ausgeführt. Die zu prüfende Adrenalinverdünnung wurde immer im Laufe einer halben Minute in die Vene injiziert und vor der nächsten Injektion die Kanüle mit Kochsalzlösung nachgespült.

Versuch 1.

Adrenalin-verdünnung	1. Messung am 27. VI. 1921		2. Messung am 2. VII. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 50000	106—132	+25	112—138	+24
1: 80000	110—124	+12	110—120	+ 9
1:100000	116—104	— 9	110—104	— 6
1:120000	106—108	keine Wirkung	114—114	keine Wirkung

1) H. Freund, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 91, S. 272 und 317.

Versuch 2.

Adrenalin-verdünnung	1. Messung am 1. III. 1921		2. Messung am 4. III. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 10000	150—210	+ 40	—	—
1: 40000	126—172	+ 36	—	—
1: 80000	116—140	+ 21	130—168	+ 29
1:100000	134—142	} keine	126—156	+ 24
1:100000	124—130	} Wirkung	—	—
1:200000	—	—	130—138	keine Wirkung

(Bei beiden Messungen machten 1 : 80—100000 mittlere Steigerung; bei der zweiten Messung eine geringe Steigerung der Empfindlichkeit.)

Zwei Messungen mit mehrtägigem Intervall erwiesen sich also als genügend übereinstimmend. Auf völlige Gleichheit der Blutdrucksteigerung in den Normalversuchen war von vornherein nicht zu rechnen; da die Abweichungen nach Vorbehandlung recht große sind, werden die Ergebnisse des Vergleiches aber nicht beeinträchtigt.

Auch der Versuch 3 mit Injektion von 20 ccm arteigenem Serum, das 24 Stunden vorher entnommen war, ist geeignet, den Ausfall der folgenden Versuche zu kontrollieren, denn nach 3 Tagen war die Adrenalinwirkung noch unverändert.

Versuch 3.

Nach dem Normalversuch 20 ccm Katzenserum intravenös (23. VII. 1921).

Adrenalin-verdünnung	1. Messung am 23. VII. 1921		2. Messung am 26. VII. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 10000	156—190	+ 22	142—192	+ 35
1: 20000	154—180	+ 17	140—178	+ 27
1: 20000	150—180	+ 20	—	—
1: 50000	170—170	keine Wirkung	142—156	+ 10
1: 50000	146—164	+ 12	140—150	+ 6
1:100000	170—156	— 8	144—150	} keine
1:100000	—	—	138—144	} Wirkung
1:200000	—	—	134—136	keine Wirkung

Bei beiden Messungen war 1 : 50000 in der Wirkung zweifelhaft, 1 : 100000 ohne Wirkung.

Dagegen findet sich in Versuch 4 nach der gleichen Vorbehandlung mit Serum eine allmähliche Zunahme der Wirkung, die nach 4 und besonders nach 6 Tagen bereits über die Versuchsfehler der Methodik hinausging.

Versuch 4.

Am 2. VIII. 1921 nach der ersten Messung 20 ccm Katzenserum intravenös.

Adrenalin-verdünnung	1. Messung am 2. VIII. 1921		2. Messung am 4. VIII. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 20000	—	—	150—166	+ 10
1: 50000	140—150	+ 6	150—152	keine Wirkung
1:100000	—	—	150—144	keine Wirkung (— 4)
1:200000	—	—	—	—
Grenzwert:	1:50000		1:50000	

Adrenalin-verdünnung	3. Messung am 6. VIII. 1921		4. Messung am 8. VIII. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 20000	170—200	+ 18	132—176	+ 33
1: 50000	164—178	+ 8	140—156	+ 11
1: 50000	162—178	+ 8	—	—
1:100000	168—170	keine Wirkung	130—140	+ 7
1:100000	—		124—150	+ 20
1:200000	170—160	— 6	124—124	keine Wirkung
Grenzwert:	1:100000		1:200000	

Die Versuche von Storm van Leeuwen[1]), der eine Steigerung der Adrenalinwirkung bei gleichzeitiger Zuführung von arteigenem Serum an der Katze beobachtet hat, gehen von einer ganz anderen Fragestellung aus. Er führte die synergischen Serumsubstanzen gleichzeitig mit dem Adrenalin ein, uns kam es auf die Frage an, ob die Seruminjektion in-

1) Storm van Leeuwen, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 88, S. 304.

direkt die Bildung solcher Substanzen im Organismus veranlaßt. Die unmittelbare von Storm van Leeuwen beobachtete Wirkung des Serums ist — wie uns darauf gerichtete Versuche zeigten — jedenfalls nur von sehr kurzer Dauer.

Wenn bei der Vorbehandlung mit arteigenem Serum wohl eine sichere, aber nicht sehr starke Steigerung der Adrenalinwirkung zur Beobachtung kam, war die Vorbehandlung mit Caseosan in sechs Fällen von einer sehr beträchtlichen Veränderung der Blutdruckreaktion auf Adrenalin gefolgt. Die Umstimmung äußerte sich nicht nur in einer stärkeren Wirksamkeit gleicher Dosen, sondern vor allem in einem Heruntergehen des Schwellenwertes auf $^1/_3$—$^1/_8$ der früher wirksamen Konzentration. Die Steigerung der Empfindlichkeit war um so größer, je längere Zeit nach der letzten Caseosaninjektion verstrichen war. Die längste beobachtete Zeitspanne war fünf Tage. Aber auch nach 48 Stunden war die Veränderung schon deutlich. Die Blutdrucksteigerung nach mittleren Dosen fiel in den späteren Versuchen teilweise deshalb etwas niedriger aus als in den normalen Vorversuchen, weil nicht nur die Gefäßwirkung, sondern auch die ihr entgegenwirkende Pulsverlangsamung auf des Höhe des Blutdrucks (in den Tabellen mit H: Herzverlangsamung bezeichnet) am vorbehandelten Tier bedeutend verstärkt war. Wir legten deshalb — von Versuch 8 ab — mehr Gewicht auf das Heruntergehen der eben wirksamen Grenzkonzentration.

Versuch 5.

Erste Messung am 24. II. 1921; danach am 24., 25., 26. und 27. II. 1921 je 1 ccm Caseosan subkutan; zweite Messung am 28. II. 1921 24 Stunden nach der letzten Caseosangabe.

Adrenalin-verdünnung	1. Messung am 24. II. 1921		2. Messung am 28. II. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 9000	134—190	+ 42	160—206 (H)	+ 29
1: 18000	118—162 (H)	+ 37	130—190 (H)	+ 46
1: 36000	118—140 (H)	+ 18	136—180 (H)	+ 32
1: 50000	—	—	136—180 (H)	+ 15
1: 72000	—	—	152—176 (H)	+ 16
1: 100000	—	—	140—156	+ 12
Mittlere Steigerung:	nach 1 : 36000		nach 1 : 72000	

Versuch 6.

Erste Messung am 25. II. 1921; danach am 25., 26., 27. und 28. II. 1921 je 1 ccm Caseosan subkutan; zweite Messung 24 Stunden später am 1. III. 1921.

Adrenalin-verdünnung	1. Messung am 25. II. 1921		2. Messung am 1. III. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 10000	120—148 (H)	+ 23	166—190 (H)	+ 28
1: 10000	132—180	+ 35	—	—
1: 20000	100—120	+ 20	144—180 (H)	+ 25
1: 40000	—	—	134—196	+ 46
1: 80000	—	—	126—180	+ 43
1:160000	—	—	134—170	+ 27
1:200000	—	—	140—164	+ 17
1:400000	—	—	144—156	+ 8
Mittlere Steigerung:	nach 1:20000		nach 1:200000	

Versuch 7.

Erste Messung am 26. II. 1921; danach am 26., 27. 28. II. und 1. III. 1921 je 1 ccm Caseosan subkutan; zweite Messung 48 Stunden später am 3. III. 1921.

Adrenalin-verdünnung	1. Messung am 26. II. 1921		2. Messung am 3. III. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 10000	150—230	+ 58	—	—
1: 10000	146—200	+ 36	—	—
1: 20000	120—190	+ 56	—	—
1: 40000	150—174	+ 16	—	—
1: 75000	—	—	122—148	+ 20
1:100000	—	—	152—176	+ 16
1:200000	—	—	156—174	+ 12
Mittlere Steigerung:	nach 1:40000		nach 1:100000	

Versuch 8.

Erste Messung am 13. VI. 1921; danach am 13., 14. und 15. VI. 1921 je 1 ccm Caseosan subkutan; 48 Stunden später, am 17. VI. 1921, die zweite Messung.

Adrenalin-verdünnung	1. Messung am 13. VI. 1921		2. Messung am 17. VI. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 25000	134—164	+23	102—164 (H)	+60
1: 50000	—	—	100—144	+44
1:100000	138—152	+10	104—130	+25
1:200000	134—140	ohne sichere Wirkung	104—120	+15
1:300000	—	—	108—118	+ 9
1:400000	—	—	114—116	keine Wirkung
1:500000	140—140	keine Wirkung	110—116	ohne sichere Wirkung
Grenzwert:	1:100000		1:300000	
Mittlere Steigerung:	nach 1:25000		nach 1:100000	

Versuch 9.

Erste Messung am 14. VI. 1921; danach am 14., 15. und 16. VI. 1921 je 1 ccm Caseosan subkutan; zweite Messung 48 Stunden später am 18. VI. 1921; dritte Messung fünf Tage nach der letzten Caseosangabe am 21. VI. 1921.

Adrenalin-verdünnung	1. Messung am 14. VI. 1921		2. Messung am 18. VI. 1921		3. Messung am 21. VI. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 20000	126—170 (H)	+34	110—160 (H)	+45	116—146	+27
1: 40000	124—148	+19	116—150 (H)	+30	116—140	+21
1: 40000	152—164	+ 8	—	—	—	—
1: 60000	—	—	120—140	+17	—	—
1: 80000	—	—	124—144	+16	—	—
1:100000	—	—	120—136	+13	120—150	+25
1:100000	—	—	—	—	118—138	+17
1:200000	156—140	—10	120—120	∓ 0	118—130	+10
1:200000	152—140	— 3	—	—	—	—
1:250000	—	—	—	—	120—132	+10
1:300000	—	—	136—120	—12	—	—
1:400000	—	—	130—116	—12	—	—
1:500000	—	—	124—114	— 8	118—130	+10
1:1000000	—	—	—	—	122—128	+ 5
Grenzwert:	1:60—100000		1:200000		1:1000000	
Mittlere Steigerung:	nach 1:40000		nach 1:80000		nach 1:100—150000	

Versuch 10.

Erste Messung am 14. VI. 1921; danach am 14., 15. und 16. VI. 1921 je 1 ccm Caseosan subkutan; zweite Messung vier Tage später am 20. VI. 1921.

Adrenalin-verdünnung	1. Messung am 14. VI. 1921		2. Messung am 20. VI. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 50000	136—176	+ 30	134—178 (H)	+ 33
1: 75000	124—160	+ 29	—	—
1: 100000	140—144	ohne Wirkung	136—167 (H)	+ 23
1: 200000	—	—	136—170	+ 25
1: 500000	—	—	134—154	+ 15
1: 600000	—	—	140—150	+ 7
1: 1000000	—	—	140—150	+ 7
1: 2000000	—	—	134—140	+ 4
1: 4000000	—	—	ohne Wirkung	—
Grenzwert:	1 : 100000		1 : 2000000	
Mittlere Steigerung:	nach 1 : 75000		nach 1 : 200000	

Als eine weitere Art der Vorbehandlung wählten wir den Aderlaß; nach den Erfahrungen Freunds sind ebenso, wie nach Caseosan behandlung, nach Bluttransfusion, nach Röntgenbestrahlung, auch nach Aderlässen die wirksamen Zellzerfallsprodukte im strömenden Blute nachweisbar, mit denen nach unserer Auffassung die Umstimmung des Organismus zusammenhängt. Wir verfügen über drei solche Versuche, die das gleiche Ergebnis haben wie die Versuche mit Caseosan.

Versuch 11.

Erste Messung am 4. VII. 1921; danach Aderlaß von 40 ccm; zweite Messung 48 Stunden später am 6. VII. 1921; dritte Messung am 8. VII. 1921, vier Tage nach dem Aderlaß.

Adrenalin-verdünnung	1. Messung am 4. VII. 1921		2. Messung am 6. VII. 1921		3. Messung am 8. VII. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 50000	180—206	+ 13	156—204	+ 32	90—186	+ 102
1: 100000	180—210	+ 15	—	—	90—132	+ 45
1: 150000	170—186	+ 9	—	—	—	—

Adrenalin-verdünnung	1. Messung am 4. VII. 1921		2. Messung am 6. VII. 1921		3. Messung am 8. VII. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 200000	176—188	+ 6	150—176	+ 17	80—154	+ 92
1: 200000	—	—	170—210	+ 20	—	—
1: 400000	—	—	160—184	+ 15	—	—
1: 500000	—	—	160—172	+ 10	—	—
1: 600000	—	—	160—176	+ 10	—	—
1:1000000	—	—	—	—	108—120	+ 12
1:1500000	—	—	—	—	92—100	+ 8
Grenzwert:	1:200000		1:6—800000		1:1500000	
Mittlere Steigerung:	nach 1:100000		nach 1:400000		—	

Versuch 12.

Erste Messung am 7. VII. 1921; danach Blutentnahme von 20 ccm; zweite Messung am 8. VII. 1921, 24 Stunden später.

Adrenalinverdünnung	1. Messung am 7. VII. 1921		2. Messung am 8. VII. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 20000	170—210 (H)	+ 23	106—190	+ 30
1: 50000	158—188	+ 20	106—136	+ 29
1: 75000	160—172	+ 7	—	—
1:100000	160—170	+ 6	90—112	+ 24
1:200000	—	—	106—120	+ 13
1:400000	—	—	106—112	+ 5
Grenzwert:	1:100000		1:400000	
Mittlere Steigerung:	nach 1:50000		nach 1:100000	

Versuch 13.

Erste Messung am 11. VII. 1921; danach Blutentnahme von 20 ccm; zweite Messung 48 Stunden später, am 13. VII. 1921.

Adrenalin-verdünnung	1. Messung am 11. VII. 1921 Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	2. Messung am 13. VII. 1921 Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 10000	182—218 (H)	+ 20	110—180 (H)	+ 63
1: 20000	178—208	+ 17	112—176	+ 55
1: 50000	180—186	} ohne sichere Wirkung	116—146	+ 25
1: 50000	182—188		—	—
1:100000	180—186	ohne sichere Wirkung	114—136	+ 19
1:150000	—	—	102—118	+ 16
1:200000	—	—	110—118	+ 7
			108—118	+ 9
Grenzwert:	1 : 50000		1 : 200000	
Mittlere Steigerung:	nach 1 : 20000		nach 1 : 100000	

Es bleibt noch die Frage zu besprechen, in wieweit etwa eine Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit dadurch vorgetäuscht sein kann, daß bei den verschiedenen Versuchen das gleiche Tier verschiedene Anfangsdrucke hatte. Dagegen ist anzuführen, daß unter den sechs Caseosanversuchen der Blutdruck zweimal gleichgeblieben, zweimal um etwa 40 mm Quecksilber höher und zweimal um etwa 20—30 mm niedriger war als in den Normalversuchen; die Resultate sind aber gleichsinnig. In den drei Aderlaßversuchen war der Blutdruck allerdings sehr erheblich niedriger gegenüber den Normalversuchen; ob das zu einer erhöhten Adrenalinwirkung führen muß, ist nicht sicher; Storm van Leeuwen bespricht in seiner Arbeit gerade die umgekehrte Möglichkeit.

Zusammenfassend läßt sich aussagen, daß die Adrenalinempfindlichkeit nach Zuführung arteignen Serums in geringerem Grade, nach Caseosanbehandlung und nach Aderlaß in ausgeprägter Weise zunimmt, daß also diese als Beispiele unspezifischer Reize gewählten Eingriffe ausnahmslos zu einer Steigerung der Adrenalinwirkung, d. h. zu einer erhöhten Erregbarkeit der vasomotorischen Endapparate geführt haben.

B. Steigerung der Pilokarpinwirkung auf die Speichelsekretion durch die Vorbehandlung[1]).

Daß beim Hunde die Pilokarpinwirkung auf den Speichelfluß bei geeigneter Methodik genügende Konstanz aufweist, hat Cushny[2]) bei Gelegenheit seiner Versuche über die quantitative Auswertung der Sekretionshemmung durch die Glieder der Atropingruppe nach-

1) Die Versuchsreihen sind ausführlich in den Dissertationen von Steuerwald (1921), Marx und Becker (1922) beschrieben.

2) Cushny, Journ. of pharm. and exp. therap. 1920, Bd. 15, S. 105.

gewiesen. Nach seinem Vorgange benutzten auch wir Hunde mit Dauerfisteln. Es standen uns drei Tiere zur Verfügung, die Herr Professor Enderlen für uns zu operieren die Güte hatte. Die Verlegung der Öffnung des Ausführungsganges einer Submaxillaris vom Mundboden nach außen war vor Beginn der Versuche reaktionslos verheilt. Es wurde zunächst festgestellt, wie eine bestimmte Dosis Pilokarpin normalerweise die Speichelsekretion beeinflußte.

In gewogenen Wattebäuschchen (in Wiegegläschen) wurde nach der subkutanen Pilokarpininjektion der jeweils innerhalb 5 Minuten abgesonderte Speichel aufgesaugt und die Gewichtszunahme bestimmt. Nach dem Vorgange Cushnys wurde in dieser Weise die Gesamtspeichelmenge innerhalb 50 Minuten in zehn Portionen bestimmt. Auch bei zeitlich weit auseinanderliegenden Versuchen waren bei gleicher Pilokarpindosis die Speichelmengen ausreichend konstant. Doch war es notwendig, stets völlig gleiche Versuchsbedingungen innezuhalten. Die Fütterung mußte einigermaßen gleichmäßig und in genauem zeitlichen Abstande vor dem Versuche erfolgen. Der Versuchsraum mußte ruhig sein, um psychische Eindrücke auf die Tiere fernzuhalten. Die Pilokarpindosis mußte so gewählt werden, daß keine Brechwirkung eintrat. Wenn es trotzdem in einzelnen Versuchen zu Erbrechen kam, so mußten diese ausgeschaltet werden, weil dabei die Speichelmenge enorm anstieg. Es sei noch nebenbei erwähnt, daß in den heißen Sommermonaten die Normalwirkung schon kleiner Pilokarpingaben stärker war als in dem vorhergegangenen Winter, sowohl bei dem einen Tier, an dem im Winter und im Frühjahr je eine Versuchsreihe vorgenommen war, als bei zwei in der kühleren Jahreszeit vorher nicht benutzten Tieren; möglicherweise hängt das mit der Wärmeregulation zusammen, die ja bei Hunden in weitem Umfange durch die Wasserverdunstung von der Zunge erfolgt.

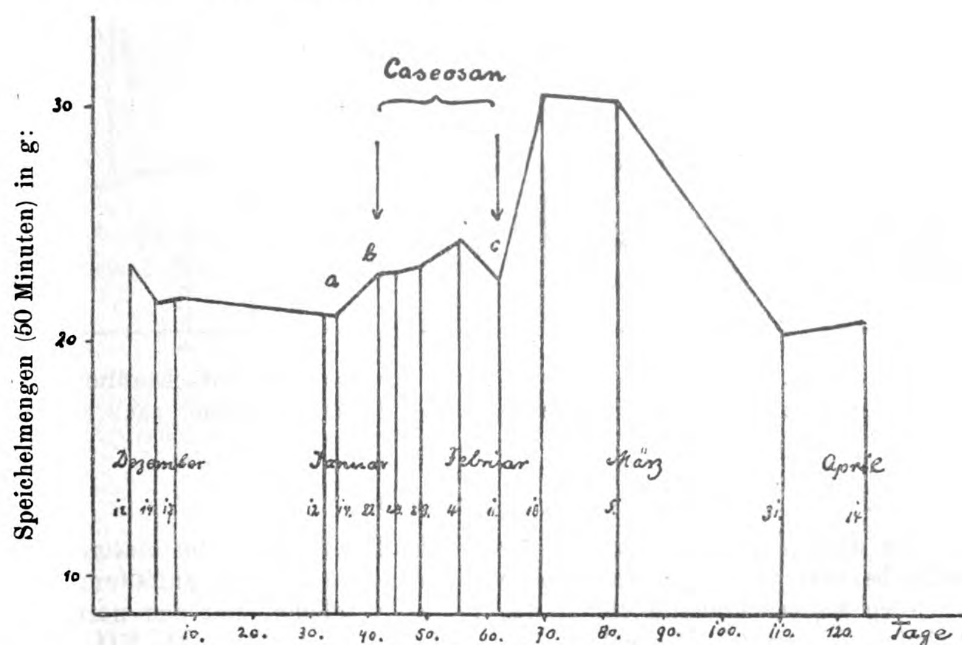
Versuchsreihe 1.

Nachdem in der Zeit vom 10. XII. 1920 bis 14. I. 1921 fünfmal die Wirkung von 5 mg Pilokarpin bei einem Hunde von 6 kg Gewicht festgestellt war, bekam das Tier vom 21. I. 1921 ab zunächst acht Tage lang — bis 28. I. 1921 — täglich 1 ccm Caseosan subkutan; dann wurde nach einer viertägigen Pause wieder vom 2. bis 10. II. 1921 Caseosan gegeben. Die Versuche fielen auf die Tage der 1., 4., 8., 10. und 16. (letzten) Injektion. Die Hauptsteigerung zeigte sich erst in der Nachperiode. Die Versuche wurden fortgesetzt, bis die Pilokarpinwirkung wieder zur Norm zurückgekehrt war.

Wie die erste Kurve zeigt, läßt sich der ganze Versuch in vier Perioden gliedern:

1. Vorperiode (normal) im Einzelversuch durchschnittlich 22,2 g Speichel
2. Periode während der Caseosanbehandlung durchschnittlich . . . . 23,2 » »
3. Periode, die ersten 6 Wochen nach Aussetzen der Behandlung . . . . 30,2 » »
4. Nachperiode im dritten Monat nach der Behandlung 20,4 » »

Die vierte Versuchsperiode — etwa 10 Wochen nach Abschluß der Caseosanbehandlung — ergab also wieder die gleiche Pilokarpinwirkung, gemessen an der Speichelmenge innerhalb 50 Minuten, wie die Normalperiode. Während der Caseosanbehandlung selbst war die Steigerung nur unbedeutend, in den ersten 6 Wochen nach der Behandlung betrug sie etwa 50%. Daß während der Caseosanbehandlung die Erregbarkeit kaum gesteigert war, läßt sich vielleicht auf Grund von Erfahrungen erklären, die Freund über das Bestehen eines zweiphasischen Verlaufes, d. h. einer anfänglich entgegengesetzten Wirkung der Zellzerfallsstoffe auf den Tonus der Gefäßwände gemacht hat. Nimmt man einen ähnlichen Gegensatz der unmittelbar im Anschluß an die Injektion auftretenden Veränderung und der späteren Nachwirkung auch für die Speichelsekretion an, so wird das Ergebnis verständlich (Kurve 1).



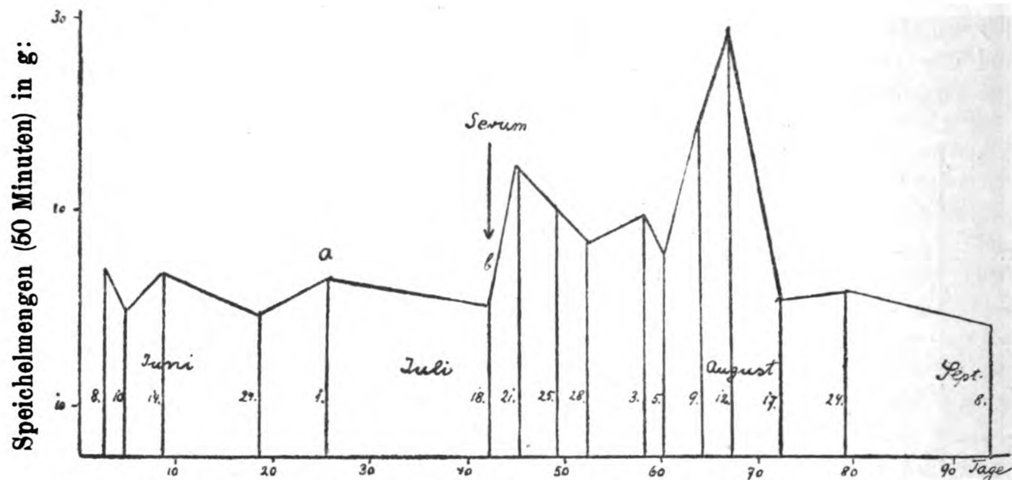
Kurve 1. Pilokarpinwirkung auf die Speichelsekretion nach Vorbehandlung mit Caseosan. Bis *a* Normalversuche, von *b*—*c* Versuche während der Caseosanbehandlung, von *c* ab Versuche nach Abschluß der Behandlung.
(Hier, wie in den folgenden Kurven, sind auf der Abszisse die Tage seit Beginn der Versuchsreihe, auf der Ordinate die Speichelmengen der Einzelversuche an den betreffenden Versuchstagen eingetragen.)

Prinzipiell gleiche Ergebnisse hatten zwei Versuche mit intravenöser Injektion von arteigenem Serum.

Versuchsreihe 2.

In der Zeit vom 8. VI. 1921 bis 1. VII. 1921 wurde in fünf Normalversuchen die Speichelmenge innerhalb 50 Minuten nach der Injektion von 2 mg Pilokarpin auf etwa 16 ccm festgestellt. Am 18. VII. 1921 wurde

am Vormittag 10 ccm Serum intravenös injiziert. Der erste Versuch am Nachmittag des gleichen Tages zeigt noch normale Pilokarpinwirkung. Der weitere Verlauf der Versuchsreihe, den die zweite Kurve zeigt, ergab eine allmähliche, aber nicht kontinuierliche Steigerung der Speichelmenge bis zu dem Höchstwert von 30 ccm Speichel, der am 24. Tage nach der Serumdarreichung erreicht war. Darauf sank in der nächsten Woche die Erregbarkeit rasch wieder ab und hielt sich im zweiten und dritten Monat nach der Injektion auf der gleichen Höhe wie in der Normalperiode (Kurve 2).

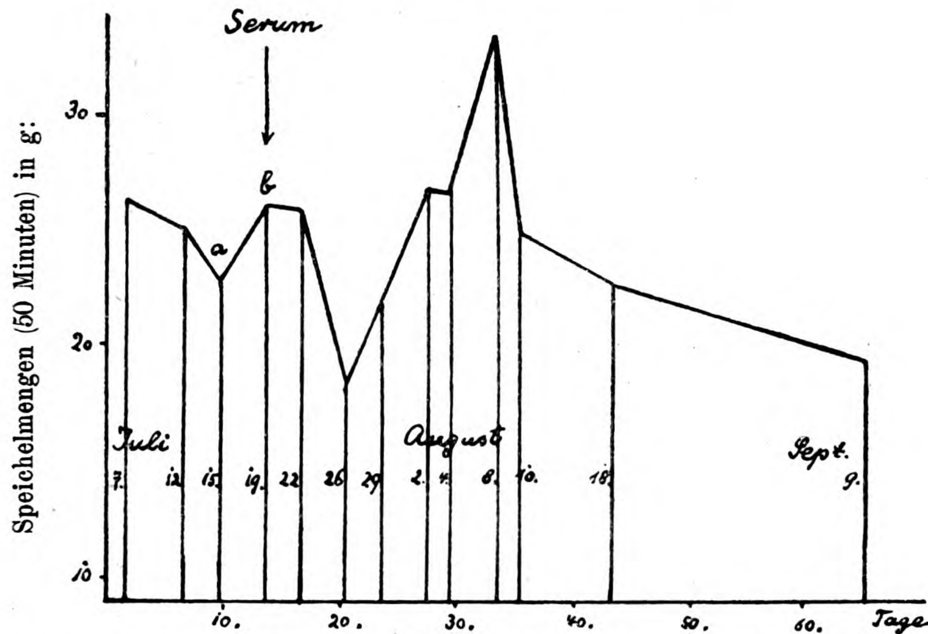


Kurve 2. Pilokarpinwirkung auf die Speichelsekretion nach Vorbehandlung mit arteignem Serum. Bis *a* Normalversuche, bei *b* erste Messung nach Seruminjektion.

Versuchsreihe 3.

Zu diesem Versuche diente der gleiche Hund, der beim ersten Versuche benutzt war. In den Normalversuchen war sehr auffallend die erheblich höhere Empfindlichkeit des Tieres, verglichen mit den normalen Perioden des ersten Versuches. In der Zeit vom 7. bis 15. VII. 1921 wurde schließlich mit der gegen den Winterversuch stark herabgesetzten Dosis von 2 mg Pilokarpin eine durchschnittliche Speichelmenge von 24 ccm erreicht. Am 19. VII. 1921 wurden 10 ccm Serum intravenös gegeben. Am Tage der Injektion und 3 Tage später war die Pilokarpinwirkung vielleicht ein wenig stärker als in der Vorperiode, sank dann erheblich unter den normalen Wert und stieg später kontinuierlich an bis zu einem Gipfel am 20. Tage nach der Seruminjektion. Dabei wurde der Höchstwert von 33 g Speichel in der Versuchszeit gefunden. Auch bei diesem Hunde sank die Erregbarkeit sehr schnell ab, wie die dritte Kurve zeigt, und war im zweiten und dritten Monat nach der Seruminjektion wieder normal — bei dem letzten Versuche sogar etwas tiefer als in der Vorperiode (Kurve 3).

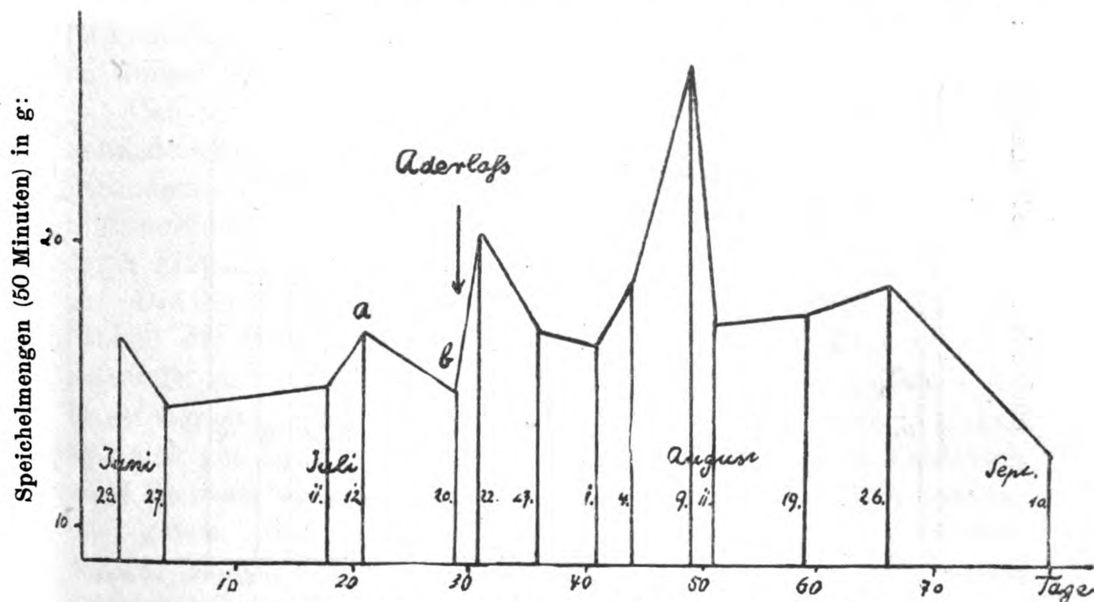
Als dritte Art der Vorbehandlung wählten wir auch für die Speichelversuche den Aderlaß.



Kurve 3. Pilokarpinwirkung auf die Speichelsekretion nach Vorbehandlung mit arteigenem Serum. Bis *a* Normalversuche, bei *b* erste Messung nach Seruminjektion.

Versuchsreihe 4.

In der Normalperiode vom 23. VI. 1921 bis 14. VII. 1921 fand sich eine durchschnittliche Speichelmenge von etwa 16 g auf 1,5 mg Pilokarpin.

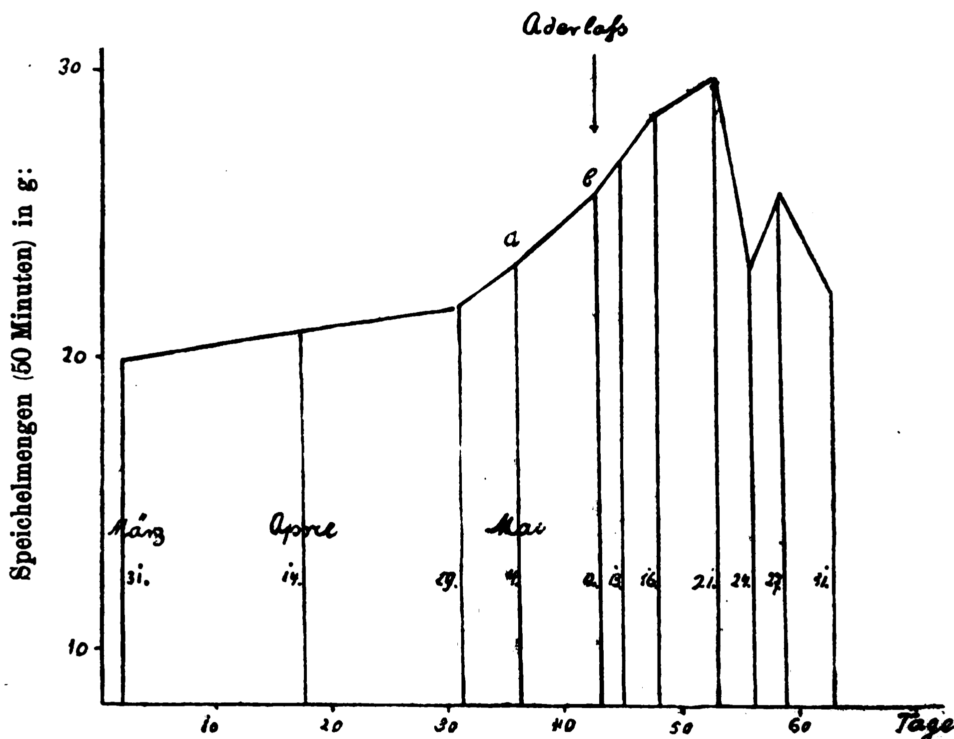


Kurve 4. Pilokarpinwirkung auf die Speichelsekretion nach Vorbehandlung mit Aderlaß. Bis *a* Normalversuche, bei *b* erste Messung nach Aderlaß.

Am 19. VII. 1921 wurden durch Venenpunktion 50 ccm Blut entnommen. In der Folgezeit trat wiederum eine allmähliche Steigerung der Pilokarpinwirkung ein, und zwar hat die vierte Kurve, wie nach der Seruminjektion, einen diskontinuierlichen Anstieg; die höchste Empfindlichkeit bestand auch hier wieder am 21. Tage nach dem Aderlaß, bei einer Speichelmenge von 26,4 g. Sie sank dann nach Überschreitung des Gipfels in wenigen Tagen zur Norm und blieb im zweiten und dritten Monat nach dem Aderlaß annähernd normal (Kurve 4).

Versuchsreihe 5.

Diesem Versuche diente wieder der gleiche Hund wie im ersten Versuch. Er hatte in der Normalperiode am 29. IV. 1921 und am 4. V. 1921 auf 5 mg Pilokarpin, also auf die gleiche Menge wie in der ersten Versuchsreihe, 22 g Speichel im Einzelversuch, ein Zeichen, daß die Empfindlichkeit die gleiche geblieben war wie in der Normalperiode und in der Nachperiode der ersten Versuchsreihe. Am 11. V. 1921 wurden 50 ccm Blut entnommen. Im Anschluß an den Aderlaß zeigt die fünfte Kurve wieder eine deutliche Steigerung der Pilokarpinwirkung, die am 11. Tage mit 28,3 g Speichel den Höhepunkt erreicht. Auch hier folgt, wie in den vorigen Versuchen, ein steiles Absinken mit einer Nachschwankung. Vielleicht ist in diesem Versuche der eigentliche Gipfel der Kurve durch Zufall nicht getroffen worden, da wir die Versuchsreihe am 20. Tage abbrechen mußten (Kurve 5).



Kurve 5. Pilokarpinwirkung auf die Speichelsekretion nach Vorbehandlung mit Aderlaß. Bis *a* Normalversuche, bei *b* erste Messung nach Aderlaß.

Die Versuche, die Pilokarpinwirkung durch unspezifische Reize zu beeinflussen, ergeben demnach das gleiche Resultat, wie wir es bei den Versuchen über die Adrenalinempfindlichkeit erhielten.

III.

Die beiden als Beispiele gewählten Versuchsanordnungen beweisen, daß unspezifische Reize in geeigneter Dosierung die Erregbarkeit vegetativer Organe erhöhen. Als Angriffspunkt dieser Erregbarkeitssteigerung sehen wir die Endapparate des autonomen Nervensystems an. Dafür spricht, daß es sich bei unseren Versuchen gerade um zwei typische Nervenendgifte dieses Systems handelt. Doch läßt sich dieser Angriffspunkt aus den mitgeteilten Tatsachen nicht streng beweisen, da auch eine direkte Umstimmung der Erfolgsorgane bei gleichbleibender Innervation zur Steigerung führen kann. Andere Versuche am Gefäßpräparat des Frosches machen es aber wahrscheinlich, daß die nach unspezifischen Reizen im Blute kreisenden Substanzen, die wir als Ursache der Erregbarkeitsänderung ansehen, in der Tat auf die Nervenendapparate wirken; denn sie verlieren nach vorheriger Atropinisierung des Froschpräparates ihre vasokonstriktorische Wirkung, verhalten sich also darin wie das Adrenalin, während Barytsalze auch nach Atropin wirksam bleiben. Dadurch wird bewiesen, daß die wirksamen Zerfallsprodukte ebenso wie Adrenalin entfernter vom Erfolgsorgan angreifen als die Bariumionen, jedenfalls also noch an einem Teile des Nervenendes im weitesten Sinne.

Daß die Wirkung der unspezifischen Reize auf indirektem Wege zustande kommt, muß man schon aus ihrer langen Dauer schließen. Besonders auffallend ist diese Nachwirkung von Caseosanbehandlung, Bluttransfusion und Aderlaß auf die Erregbarkeit der Speicheldrüse durch Pilokarpin. Sie dauert mehrere Wochen bis zu zwei Monaten an. Die Nachwirkung der Vorbehandlung auf die Adrenalinempfindlichkeit der Gefäße haben wir zeitlich nicht bis zu Ende verfolgt; jedenfalls ist auch die Erregbarkeitssteigerung für Adrenalin bis zur Dauer von einer Woche nachgewiesen. Diese lange Dauer der Wirkung läßt sich gut mit der Hypothese vereinigen, daß sie von Produkten eines Zellzerfalles ausgeht, zu dem die unspezifischen Reize den Anstoß geben. Die lange Nachwirkung würde danach zur Voraussetzung haben, daß die als Ursache der Reaktionsänderung angenommenen Zellzerfallsprodukte sehr lange Zeit zirkulieren. Dies hat sich in der Tat für die milzbrandfeindlichen Stoffe des Kaninchen-

blutes nachweisen lassen (Dresel und Freund[1])), und aus anderen Erfahrungen geht hervor, daß deren Nachweisbarkeit beim Kaninchen mit anderen Wirkungen des Zellzerfalls parallel geht. Demnach muß man annehmen, daß der einmalige Reiz, den z. B. ein Aderlaß setzt, eine langdauernde Nachwirkung auf die dissimilatorischen Prozesse auslösen kann. In ähnlichem Sinne scheinen auch die klinischen Erfahrungen bei der therapeutischen Anwendung unspezifischer Reize zu sprechen.

Über die chemische Natur der Zellzerfallsprodukte, mit deren Zirkulieren wir die Reaktionsänderung in Zusammenhang bringen, kann man bisher nichts aussagen. Nur ihre Alkohollöslichkeit ist durch Freund festgestellt. Man wird also an »Lipoide« z. B., an Phosphatide oder alkohollösliche Produkte des Eiweißabbaues, vor allem an die proteinogenen Amine zu denken haben. Dagegen wird durch den Befund der Alkohollöslichkeit die Beteiligung von höheren Spaltungsprodukten des Eiweißes, die sonst physiologisch sehr wirksam sind, unwahrscheinlich. In ihrer pharmakologischen Wirkung sind die nach unspezifischen Reizen im Blute kreisenden Substanzen am ehesten den biogenen Aminen vergleichbar. Doch ist damit über ihre Herkunft aus Eiweiß oder etwa aus Phosphatiden, unter deren Spaltprodukten einige, wie das Sphingosin, chemisch definiert sind, nichts ausgesagt.

Auch über die Beziehungen der wirksamen Substanzen zu einer Zustandsänderung der Blutkolloide nach unspezifischen Reizen läßt sich nichts Bestimmtes aussagen. Wie schon Freund auseinandergesetzt hat (a. a. O., S. 273/274), sind die sicher nachgewiesenen Änderungen der Blutkolloide durchaus vereinbar mit dem Befunde der Extrahierbarkeit wirksamer Abbaustoffe. Zwei Auffassungen sind dabei möglich. Es kann die größere Labilität der Blutkolloide die Entstehung der Zerfallsprodukte veranlassen, oder aber das Auftreten der letzteren bewirkt eine Änderung des Milieus und damit des Zustandes der Kolloide. Die Tatsache, daß man die wirksamen Stoffe extrahieren und an überlebenden Testobjekten ihre charakteristischen Reaktionen erhalten kann, spricht im Sinne ihrer primären Bedeutung. Ob ihre Wirkung auf die funktionierenden Gebilde dann in letzter Linie chemisch oder durch eine physikalische Einwirkung auf die Kolloide in den Zellen selbst zu erklären ist, läßt sich hier wie bei so vielen pharmakologischen Agentien nicht entscheiden.

Aus unseren Versuchen lassen sich etwa die folgenden Schlußfolgerungen ziehen. Die veränderte Reaktion auf gut dosierbare Nervenendgifte des autonomen Systems (Adrenalin, Pilokarpin) kennzeichnet einen Zustand von »Allergie«, der nach unspezifischen Reizen (Caseosan, Aderlaß, Blutinjektion) entsteht. Die Reaktionsänderung ist von auffallend langer Dauer. Nimmt man an, daß sich

1) Dresel und Freund, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 91, S. 317.

die Erregbarkeit des autonomen Nervensystems für die normalen adäquaten Reize in der gleichen Weise ändert, wie wir es für die Wirksamkeit der Gifte dartun konnten, so wird bei seiner Bedeutung für fast alle Organfunktionen die Vielgestaltigkeit der nach unspezifischen Reizen klinisch beobachteten Erscheinungen verständlich. Die Vorbehandlung der Tiere bewirkt nach unserer Auffassung diese Umstimmung dadurch, daß sie Zellzerfallsprodukte von ungemein vielseitiger Wirksamkeit entstehen läßt. Je nach der Stärke der angewandten Reize und je nach dem zeitlichen Verlaufe der durch den Reiz ausgelösten Reaktion kann diese Wirksamkeit wechseln. Unter der Einwirkung der Zellzerfallsprodukte ändert sich die Reaktion auf physiologische Reize, aber auch die auf krankheiterregende Gifte und Arzneimittel.

In unseren Versuchen wurden Adrenalin und Pilokarpin als Reagentien auf die Umstimmung der Organe benützt. Die dabei nachgewiesene Steigerung der Reaktionsfähigkeit muß auch für die therapeutische Anwendung anderer Arzneimittel von Bedeutung sein. Alle Vorgänge, die ähnlich wirken wie unspezifische Reize, z. B. vorangegangene Infektionen[1]) oder andere pathologische Zustände, denen eine Steigerung der Abbauprozesse gemeinsam sein dürfte, würden danach zu atypischen Arzneiwirkungen, zur Entstehung von zeitweiliger Überempfindlichkeit führen können. Wir denken dabei an Fälle, für die in gleicher Weise wie nach den von uns angewandten Methoden der Vorbehandlung das Zirkulieren von Zellzerfallsstoffen mit Hilfe ihrer charakteristischen Wirkungen nachgewiesen ist, z. B. an die Coccidiose der Kaninchen und an verschiedene Krankheitszustände beim Menschen, für die der Nachweis im strömenden Blute gelang. Doch liegen über den Zusammenhang dieser Befunde mit abnormen Arzneiwirkungen noch keine Beobachtungen vor.

Andererseits wäre auch daran zu denken, die Wirksamkeit von Arzneimitteln durch Steigerung der Reaktionsfähigkeit ihrer Angriffspunkte mit Hilfe unspezifischer Reize (Aderlaß, Eigenblutbehandlung) zu verstärken[2]). Für die praktische Durchführung bedeutet vorläufig die Unsicherheit der Dosierung bei der Reiztherapie ein Hindernis.

---

1) Wir erinnern z. B. an die gesteigerte Reaktionsfähigkeit Tuberkulöser auf unspezifische Reize. Moro hat schon 1908 seine Befunde über Tuberkulinüberempfindlichkeit als »nervöse Allergie« der Haut gedeutet. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 39.

2) Vielleicht gehören hierher die Mitteilungen von v. Steijskal (Wiener klinische Wochenschrift 1921) über die Verwendbarkeit intravenöser Zuckerinjektionen bei der Digitalistherapie und bei Narkose.

Auch die Änderung von Krankheitssymptomen ist im Rahmen unserer Auffassung verständlich; in ihr kommt die Umstimmung durch unspezifische Reize zum Ausdruck. Eine solche Änderung kann je nach Lage des Einzelfalles heilsam, aber auch unerwünscht sein. Die Bezeichnung als »allgemeine Leistungssteigerung« kennzeichnet also das Wesen der Vorgänge nicht genügend. Eine wesentliche und erweisbare Folge unspezifischer Reize ist jedenfalls die Umstimmung der Reaktionsfähigkeit.

IV.

Weiteres über den Umbau der Gallensteine.

Von

B. Naunyn.

(Mit 10 Abbildungen.)

Die folgenden Mitteilungen bilden eine Ergänzung zu meiner 1921 erschienenen Arbeit: Die Gallensteine, ihre Entstehung und ihr Bau (1). In ihr bin ich auch auf den Umbau der Steine eingegangen, doch verbot mir die Rücksicht auf die nächsten Ziele jener Arbeit eine genügend ausführliche Behandlung dieses Vorganges. Auch haben mir fortgesetzte Untersuchungen manches Neue ergeben und so komme ich an dieser Stelle noch einmal auf mein Thema zurück. Dabei werde ich vielfach auf jene frühere Arbeit verweisen müssen, namentlich auf die dort beigegebenen farbigen Abbildungen; ihre nochmalige Wiedergabe wäre zu kostspielig. Ich bin mir ferner bewußt, daß ich hier Fragen zu behandeln habe, die mir bis dahin fremd waren, und wenn ich mich trotzdem an sie wage, so geschieht dies auch in der Hoffnung, daß es mir gelingen möge, das Interesse für sie und für das höchst eigenartige, ich möchte sagen einzigartig ergiebige Material zu erwecken, welches die Gallensteine darstellen, und so vielleicht besser vorbereitete Forscher anzuregen.

I. Ehe ich auf mein Thema eingehe einige Bemerkungen zur Orientierung über den ursprünglichen Bau der Gallensteine: Es sind zu unterscheiden die freien Gallenblasensteine, die in Herden, bis zu tausenden, frei von Galle umspült in der Gallenblase liegen, und die »großen Solitäre«, die vereinzelt in der Gallenblase oder in den Gallengängen festliegen, oft so vollkommen und fest von der Schleimhaut umkapselt, daß sie außer jeder Berührung durch Galle

sind. Nur jene freien Gallenblasensteine zeigen den typischen Bau. Sie lassen unterscheiden: Kern, Körper und eine geschichtete Schale (Abbildung siehe (1), Fig. 3, 4).

Nicht jedes in der Mitte des Steines scharf abgegrenzte Gebilde darf als richtiger Kern angesprochen werden; ein richtiger Kern liegt nur da vor, wo er Bildungszentrum des Steines ist; manches als Kern imponierende zentrale Gebilde ist erst im bereits vollständig angelegten Steine gebildet; ich nenne solche deshalb »falsche Kerne«. Über diese handelt Naunyn (1) sehr ausführlich. Ein richtiger Kern fehlt sehr häufig: der Stein ist ohne solchen entstanden oder sein ursprüngliches Bildungszentrum war eine mit Bilirubinkalk infiltrierte Schleimflocke, eine sogenannte Bilirubinkalkflocke, und diese ist später durch Schrumpfung oder durch Cholesterinierung des Steines unkenntlich geworden.

Der Steinkörper tritt in zwei Arten auf, die ebenso äußerlich wie in ihrer Struktur ganz verschieden sind. Die einen bestehen aus für das bloße Auge homogener, heller oder dunkler, gelber, bräunlicher oder rotgelber Masse [Abbildungen siehe bei Naunyn (1), Fig. 3, 8], die anderen aus oft dicht gedrängten Sphärolithen [Abbildungen bei Naunyn (1), Fig. 9 und Naunyn (2), Fig. 31], die für das unbewaffnete Auge erkenntlich sein können.

Jene, die homogenen Steinkörper, sind in frisch aus der Gallenblase entnommenen Steinen sehr oft weich, so daß man sie trocknen lassen muß, damit nicht die breiweiche Masse beim Bearbeiten herausfalle. Nach dem Trockenwerden hergestellte Schliffe erscheinen für das unbewaffnete Auge strukturlos, höchstens lassen sie Andeutungen von Ringbildung erkennen, hingegen zeigen die Steine, wenn sie bereits etwas fester sind, auf dem Bruch sehr häufig radiär strahliges Gefüge: feine vom Mittelpunkt radiär ausstrahlende Rippchen, auf denen oft kleinste Cholesterinkryställchen flimmern; die eingehende Besprechung beider Körperarten kann erst später statthaben. Bei noch nicht durch Cholesterinierung umgestalteten Steinen bildet der Körper den Hauptbestandteil und da, ebenso wie der Kern, auch die sogleich zu schildernde Schale fehlen kann, kann der ganze Stein lediglich einen »nackten Körper« darstellen.

Die Schale besteht aus Schichten, die entweder den runden Körper konzentrisch umkreisen oder, bei Steinen mit Druckflächen (Fazetten), der Steinoberfläche mit ihren Ecken und Kanten folgen. Man unterscheidet sie gut mit bloßem Auge. Es sind selten über vier, bis zehn. Dies sind die Anlagerungsschichten, durch die der Stein wächst, mittels Adhäsion von Magma oder Adsorption von

Cholesterin aus der Galle. Sie werden im folgenden als Anbildungslagen, auch als »Lagen«, schlechthin bezeichnet werden zur Unterscheidung von den feinen Schichten und Lamellen, die sich, wie eingehend zu besprechen sein wird, in ihnen sekundär herausbilden; diese sekundäre Schichtung der ursprünglichen Lagen ist an älteren Steinen für das unbewaffnete Auge eben noch erkennbar.

II. Die kolloidalen Eigenschaften und die Diffusionsströme der Gallensteine sind für ihren Umbau von der allergrößten Wichtigkeit, die folgenden Darstellungen werden fortgesetzt mit ihnen zu tun haben. Als Kennzeichen davon, daß die Gallensteine kolloide Medien sind, begegnen wir überall in ihnen den sogenannten Liesegangschen Niederschlagsringen s. Abb. 2 auf S. 121 und 4 auf S. 124. Ihre Bildung findet durch Diffusionsströme im kolloiden Medium statt und zeigt ohne weiteres, daß jene Medien — die Gallensteine — bei ihrem Umbau nicht so feste starre Massen darstellen, wie sie nach dem Trocknen erscheinen. Daß sie in hohem Maße plastisch sind, läßt sich auch an alten Cholesterinstrukturen noch deutlich erkennen.

So erhielt ich mehrere Steine aus einer Gallenblase, alle ungefähr kirschgroß, durch gegenseitigen Druck an einer oder zwei Seiten fast ebengedrückt. Von zwei Steinen konnte ich Durchschnittsschliffe herstellen. Sie zeigen einen stark kirschkerngroßen, kugeligen Körper, von konzentrischen Schichten umkreist. Körper und Schichten bestehen aus hellgelbem, kleinkrystallinem Cholesterin und grenzen sich durch scharf heraustretende, braune (Bilirubinkalk) Linien gegeneinander ab; unter der unteren Druckfläche sind innen im Steine die den Körper umkreisenden Schichten und ein Teil des Körpers selbst verdrückt, fast wie geradlinig abgeschnitten.



Abb. 1. $^1/_1$.

Hier war der bereits aus krystallinem Cholesterin bestehende Steinkörper s. Z. noch so weich, daß er durch den Druck eines Nachbarsteines weitgehend deformiert werden konnte.

Gegen das Statthaben von Diffusionsströmen in solchen kolloiden Medien kann kein Einwand erhoben werden und die Liesegangschen Ringe zeigen nicht nur diese Ströme an, sondern lassen auch die Richtung erkennen, in welcher der für die Niederschlagsbildung »entscheidende« Strom geht: die Niederschlagsringe wenden ihre Konkavität diesem entgegen, der Strom geht in der Richtung, in welche ihre Konvexität weist, und diese weist bei den Liesegangschen Ringen in den Gallensteinen fast stets nach der Peripherie,

entspricht also einem nach außen gerichteten Diffusionsstrom. Für den Umbau der Gallensteine — für ihre Cholesterinierung — ist aber ein Diffusionsstrom unentbehrlich, der Cholesterin in den Stein hineinführt, und es ist deshalb zu betonen, daß auch zentrumwärts gerichtete Diffusionsströme aus der Richtung der Liesegangschen Ringe in den Gallensteinen erkenntlich sind. In einem Steine habe ich neben zahlreichen peripheriewärts gerichteten Liesegangschen Ringen auch einige sichere, mit der Konvexität zentrumwärts, gefunden. Hier ging also der bestimmende Diffusionsstrom in den Stein hinein. Viele Gallensteine tragen eine feste, starre Cholesterinrinde und man nimmt häufig an, daß diese »undurchgängig« sei. Auch der soeben erwähnte Stein — mit zentralwärts gerichteten Liesegangschen Ringen — trug eine anscheinend unverletzte Rinde gelblichen unkrystallinen Cholesterins und hier war diese also »durchgängig«. Es scheint mir auch keineswegs ausgemacht, daß dies nicht oft der Fall sei. Es handelt sich ja hier um Durchgängigkeit für Galle und die Galle enthält viele Bestandteile, die Cholesterin lösen, vor allen desoxycholsaure Salze. Wieland und Sorge (10), die sie untersuchten, haben bereits nachdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß diese geeignet seien, bei der Gallensteinbildung eine Rolle zu spielen. Jedenfalls kommen solche Gallenbestandteile in Betracht, wenn es sich um die Durchgängigkeit von Cholesterinschichten für Galle handelt. Natürlich ist dabei auch wichtig, in welchem Zustande sich das Cholesterin der Rinde befindet: reines Cholesterin dürfte schwieriger zugängig sein wie unreines, und das Cholesterin dieser äußeren Rinde ist fast nie rein, wie schon aus seiner sehr geringen Neigung zum Krystallisieren in diesen äußeren Lagen hervorgeht; die äußeren Cholesterinanbildungslagen sind fast stets unkrystallin, körnig oder glasig.

Es liegt nahe, die kolloidalen Eigenschaften der Gallensteine zu beziehen auf die in ihnen vorhandenen eiweißartigen Körper: jeder Gallenstein besitzt eine »organische Grundlage«, ein Gerüst von solchen eiweißartigen Körpern, doch ist dessen Masse sehr gering; wenn man einem Gallenstein, auch einem solchen, dessen kolloide Natur durch in ihm gebildete Liesegangsche Ringe sicher gestellt ist, alles in Alkohol, Äther, Chloroform, Salzsäure Lösliche, soweit das in der Kälte erreichbar ist, entzieht, bleibt nur ein sehr geringer Rest. Es scheint mir nahe zu liegen, daß das Cholesterin selbst kolloidale Eigenschaften in den Gallensteinen geltend macht; denn wenn auch bei den Chemikern für das reine Cholesterin gilt, daß es stets krystallisiert, so liegt es, wie eben gesagt, in den Gallen-

steinen nur selten rein und vielfach unkrystallin vor und kann hier als Kolloid bestehen. Als solches kann es ebenso als disperse Phase, wie als Dispersionsmittel im kolloiden Medium dienen (Bechhold 4). Dafür, daß das Cholesterin in den Gallensteinen in der Tat Träger von kolloiden Eigenschaften ist, spricht dies, daß die für kolloide Medien kennzeichnenden Niederschlagsbildungen mit Vorliebe an solchen Stellen der Steine auftreten, wo das Cholesterin bereits die Struktur des Steines bestimmt oder zu bestimmen beginnt.

III. Im vorhergehenden Abschnitte trat bereits das Cholesterin ganz in den Vordergrund. Von den übrigen Bestandteilen der Steine spielt außer ihm der Gallenfarbstoffkalk, der Bilirubinkalk, eine bestimmende Rolle. Er gibt in der bereits erwähnten Bilirubinkalkflocke oder in Gestalt kleiner Bilirubinkalkbröckel aus intrahepatischen Gallengängen sehr oft das Bildungszentrum für die ersten Gallensteinanlagen ab und in den sedimentartigen Massen, dem Magma, aus dem solche Anlagen sich bilden, und das auch weiter zum größten Teil das Material liefert für das Wachstum der Steine durch Anbildungslagen, ist er ein Hauptbestandteil. Daneben enthält dies Magma außer dem Cholesterin auch viel Fette, Fettsäuren, gallensaure usw. Salze, Schleim und andere Eiweißkörper. Von ihnen sind nach Schades (14) Untersuchungen diese letzten für die Bildung der Gallensteine von Wichtigkeit, von ihrer Rolle bei dem Umbau der Steine ist für sie alle nichts Sicheres bekannt. Cholesterin und Gallenfarbstoffkalk spielen bei dem Umbau der Gallensteine so sehr die bestimmende Rolle, daß es nahe liegt, den ganzen Vorgang anzusehen von der Seite des Verhältnisses zwischen diesen beiden Körpern, und dann stellt sich der Gallensteinumbau dar als eine fortschreitende Cholesterinierung des Steines unter Verdrängung des Gallenfarbstoffkalkes. Im Magma hat oft der Bilirubinkalk das Übergewicht, es besteht bis zu 30% (der Trockensubstanz) aus solchem, bei einem Cholesteringehalt von 25%. In nicht wenigen Steinen bleibt er noch lange Zeit der Masse nach überwiegend und für Struktur und Aussehen so bestimmend, daß sie als »reine Bilirubinkalksteine« bezeichnet werden; früher oder später aber, und meist sehr bald, beginnt das als disperse Phase oder unkrystallin oder mikrokrystallin im Stein vorhandene Cholesterin krystallin zu werden, indem der Stein sich gleichzeitig mit Cholesterin anreichert, das ihm aus der Galle oder aus den Stein umschließender Schleimhaut zugeht, während der Gallenfarbstoffkalk mehr und mehr verdrängt und abgeführt wird, so daß es schließlich zu einer weitgehenden, wenn nicht gar

vollständigen Reinigung des Steines von diesem, für seine Entstehung wichtigsten Bestandteil kommen kann.

Dieser Vorgang ist von Meckel v. Hemsbach (16) vor mehr als 60 Jahren als Cholesterinmetamorphose der Gallensteine beschrieben. Boysen (4) hat ihn als Cholesterinierung bezeichnet. Sie ist von Naunyn in mehreren Arbeiten bearbeitet und es liegt um so weniger Grund vor, hier ausführlich auf sie einzugehen, als dies kaum ohne Wiedergabe der in diesen Arbeiten beigegebenen Tafeln geschehen könnte. Dem eben über sie Gesagten habe ich hier nur hinzuzufügen, daß sich chemische Umsetzungen als Ursache dieser Stoffbewegung bei der Cholesterinierung nicht haben nachweisen lassen. Jedenfalls ist die Annahme nicht zu stützen, daß dabei Zerfall von, als solchen abgelagerten, Cholesterinestern stattfinde. Den früher (1) hierüber bereits beigebrachten Untersuchungen Gussenbauers kann ich noch eine weitere Untersuchung hinzufügen.

Herr Professor Magnus Levy untersuchte auf meine Bitte glasiges, frisch »abgelagertes« Cholesterin von mechanisch möglichst sorgfältig gereinigten Schichten. 1,11 g Trockensubstanz bestand zu 98,2% aus reinem Cholesterin. Für unsere Frage enthielt also die Masse keine Cholesterinesterbeimengung von Bedeutung. 0,6 g Trockensubstanz hinterließen beim Veraschen im Platintiegel nur unwägbare Spuren einer leichten Bräunung (Kalk).

IV. Der wichtigste Teil des Gallensteines für den Umbau ist der Steinkörper. An einem richtigen Kern, der Bildungszentrum für den Stein ist, habe ich niemals Umbauerscheinungen gesehen, hingegen kommt sehr häufig im Körper eine zentrale krystalline Cholesterinbildung zustande s. S. 116, die als Kern aufgefaßt werden kann, und die ich, wie schon gesagt, als falschen Kern bezeichne, weil sie nicht Bildungszentrum des Steines ist.

Die Bildung dieser falschen Kerne ist (1) sehr eingehend behandelt. Die grobkrystalline Cholesterinierung findet in ihnen den am meisten in die Augen fallenden Ausdruck, doch kann einerseits sich diese zu ihren höchsten Graden vollziehen ohne falsche Kerne und andererseits geht ganz gewöhnlich die scharfe Abgrenzung der zentralen krystallinen Maße auch des richtigen Kernes verloren, wenn sie mit ihren Krystallen nach und nach den ganzen Stein durchwächst. Im so durch fortschreitende Cholesterinierung zum reinen Cholesterinsolitär gewordenen Steine braucht auch von dem Kerne, dem richtigen oder dem falschen, nichts mehr erkenntlich zu sein. Man trifft solche große Cholesterinsolitäre am häufigsten in den Gallenwegen (auch der Gallenblase) fest von Schleimhaut umschlossen. Über all dies, auch

die Rolle der Schleimhaut bei der Cholesterinierung, muß auf meine oft angezogene Arbeit (1), S. 35 verwiesen werden, ausführlicher aber, als es dort geschehen konnte, habe ich hier einzugehen auf die Bilirubinkalkverdrängung. Sie ist am besten zu beobachten in Steinen mit lebhafter Cholesterinierung und erkenntlich an den bekannten Liesegangschen Ringen Abb. 2. Diese sind als Niederschlagsbildungen in kolloiden Medien kenntlich am Rytmus, das ist der gleiche Abstand der konzentrischen Bogensegmente, und besonders

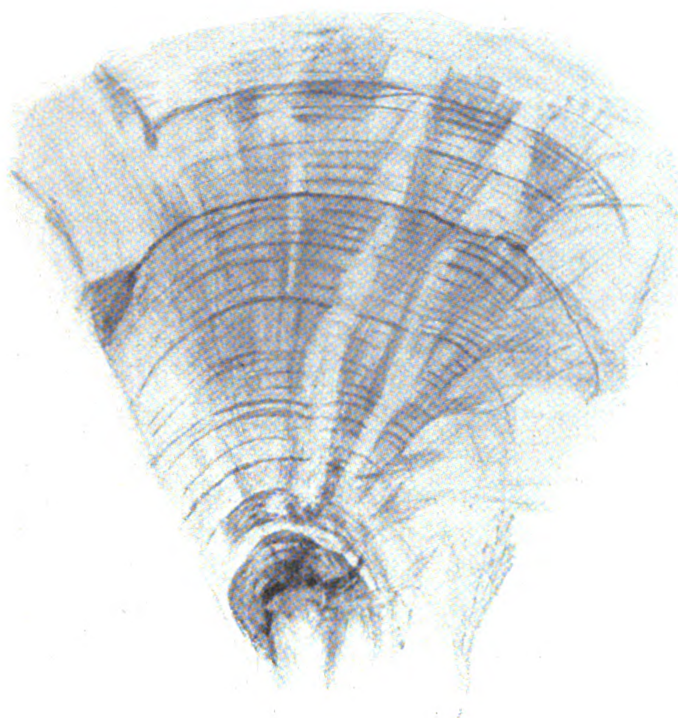


Abb. 2. $^{50}/_{1}$.

kennzeichnend ist der oft auftretende »doppelte Rytmus«, wie in der Abbildung, wo unter den konzentrischen Segmenten einige stärker entwickelt hervortreten, und diese wieder in unter sich, wenigstens annähernd, gleichem Abstand. Über diese Niederschlagsringe in kolloiden Medien siehe Liesegang (6), Bechhold (4), Koehler (7), Küster (8). Sie werden am sichersten bewirkt durch solche sich im Gele treffenden Diffusionsströme, welche Niederschläge durch chemische Reaktion geben, aber auch fast jede andere Niederschlagsbildung im Gele kann in dieser Form erfolgen: Gefrieren, Trocknen, selbst Eindiffusion von Ziegenserum in ziegenkaninchenserumhaltige Gelatine erzeugt solche rytmische Ringfolgen.

In unserem Falle bestanden die konzentrischen Ringe aus Bilirubinkalk, an den dickeren Linien war die rotbraune Farbe deutlich. Offenbar handelt es sich um den Abtransport von solchem aus dem Stein. Denn diese Ringsysteme sind hier, wie vorn bereits ausgeführt, fast stets mit der Konvexität nach der Peripherie des Steines gerichtet und in glücklich getroffenen Schliffen, welche gestatten, das Ringsystem bis zu seinem Zentrum zu verfolgen, findet man in diesem sehr oft eine stärkere Bilirubinkalkmasse, von der die Ringbildung ausgeht. Man darf den Vorgang so auffassen: an einzelnen Stellen geraten dort liegende Bilirubinkalkmassen in Lösung unter dem Einfluß eines peripheriewärts gerichteten Diffusionsstromes, und der von ihm mitgeführte Bilirubinkalk wird alsbald wieder in jenen Ringen niedergeschlagen. Die vorübergehende Lösung des Bilirubinkalks wäre zu erklären aus stärkerer Alkalität des Diffusionsstromes und die bald wieder statthabende Niederschlagsbildung daraus, daß seine Alkalität mittlerweile eine Abschwächung erfahren hat. Für solche Alkalitätsschwankungen im Steine kommt die Cholesterinbewegung bei der Cholesterinierung selbst in Betracht, denn es kommen dem Cholesterin, nach Wacker (17), säurebindende Eigenschaften zu. Spaltung des Bilirubinkalks und Freiwerden von Bilirubin scheint nicht stattzufinden, denn man sieht nie Bilirubinkrystalle in den Gallensteinen, was bei der Neigung des Bilirubins zum Krystallisieren zu erwarten wäre.

V. Seite 116 ist gesagt, daß es zwei völlig verschiedene Arten von Steinkörpern gibt: die »sphärolithischen« und die »homogenen«. Die einzelnen Sphärolithen der Steinkörper bestehen aus einer braunen Masse, hauptsächlich Bilirubinkalk und Cholesterin. Durch Neubildung solcher Sphärolithen im sich ausbauenden Steinkörper kann es dahin kommen, daß dieser völlig aus dicht aneinander gelagerten Sphärolithen besteht, die sich gegenseitig abplatten s. (2), Fig. 31, wie immer, wenn sich solche in beschränktem Raume bilden, z. B. im Präparate unter dem Deckglase. In den Gallensteinen findet man sie sehr oft da, wo ein falscher Kern wächst; sie wachsen den peripheriewärts auswachsenden Krystallen des Kernes voran.

Die Sphärolithen verfallen sehr häufig der Cholesterinierung; sie vollzieht sich dann im einzelnen Sphärolithen: unter diesen fallen einzelne durch ihre viel hellere Färbung auf und in solchen findet man dann ganz gewöhnlich die schönsten Systeme Liesegangscher Niederschlagslinien Abb. 3. Da diese auf den einzelnen Sphärolithen beschränkt sind, so sind sie von kleineren Dimensionen, aber ganz offenbar handelt es sich auch hier wieder um Abtransport von Bili-

rubinkalk, denn die Konvexität der roten Niederschlagslinien ist nach der Peripherie des Steines gerichtet. Dies tritt besonders augenscheinlich da hervor, wo, wie oft, Sphärolithen um einen Kern gruppiert sind. Dann richtet sich die Achse des Bilirubinkalkverdrängungsliniensystems im einzelnen Sphärolith nach dessen Orientierung gegen den Kern, sie ist also auf dessen entgegengesetzten Seiten diametral entgegengesetzt gerichtet, stets auf die Steinperipherie.

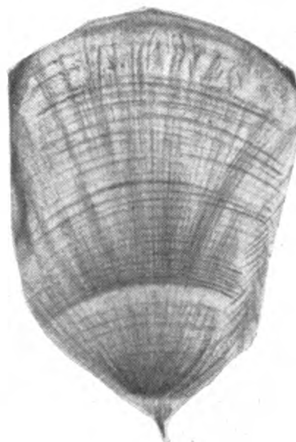


Abb. 3. 50/1.

Neben den Niederschlagssegmentsystemen treten auch Rundlinien auf, die den ganzen Sphärolithen umkreisen können. Jene gehen oft in diese über. Hiervon wird alsbald ausführlicher zu handeln sein, zunächst ist noch einiges über die Ausgestaltung der Steinkörper durch weitere Entwicklung der Sphärolithen zu sagen. Diese können zu hanfkorngroßen, festen, kugeligen Gebilden heranwachsen, die fest cholesteriniert sind, mit einer dicken, hier und da unter dem Mikroskop deutlich krystallinen Schale. So können sie in alten großen Steinen den ganzen Steinkörper füllen und sich um den ganzen Körper an dessen Grenze gegen die Schale aufstellen. Die mächtigen kugeligen Sphärolithen wölben die Schale mit deren Schichten empor und so kann das Ganze im Schliff eine Reihe schön gezeichneter kleiner Rundbögen darstellen.

VI. In beiden Fällen, in denen wir bisher den Liesegangschen Niederschlagsringen begegnet sind, traten sie auf bei vorgeschrittener Cholesterinierung, sie finden sich aber auch in breiweichen Körpern junger Steine, die man erst trocknen lassen muß, um Schliffe oder Schnitte anfertigen zu können. In solchen ist dann freilich oft der Körper zertrümmert und unübersichtlich, doch gelingen genug brauchbare Präparate mit vollkommen gut erhaltenem Körper, in dem man dann fast stets Liesegangsche Ringe mannigfacher Art findet: schöne, sich fächerförmig ausbreitende Segmentsysteme, vereinzelt oder sich aneinanderschließend, so daß sie den ganzen Raum des Steinkörpers decken Abb. 4. Oder aber aus kurzen, schwach gekrümmten Bogensegmenten aufgebaute Säulen, wie sie z. B. Küster [(8), Fig. 21 auf S. 34] abbildet; häufiger sind jene sich fächerförmig ausbreitenden Segmentsysteme; wo diese sich zusammenschließen, gehen oft die letzten Segmentlinien in Rundlinien über. Es können die Segmentsysteme auch ganz fehlen und nur Rundlinien auftreten.

Meist bilden auch diese dann Systeme mit bestimmtem, einfachem oder doppeltem Rytmus, und ihre Beziehung zum Bilirubinkalkabtransport kann wieder sehr deutlich darin hervortreten, daß sie, wie dies auf S. 122 für die Segmentsysteme beschrieben wurde, von massigen Bilirubinkalkanhäufungen oder von einem besonders stark

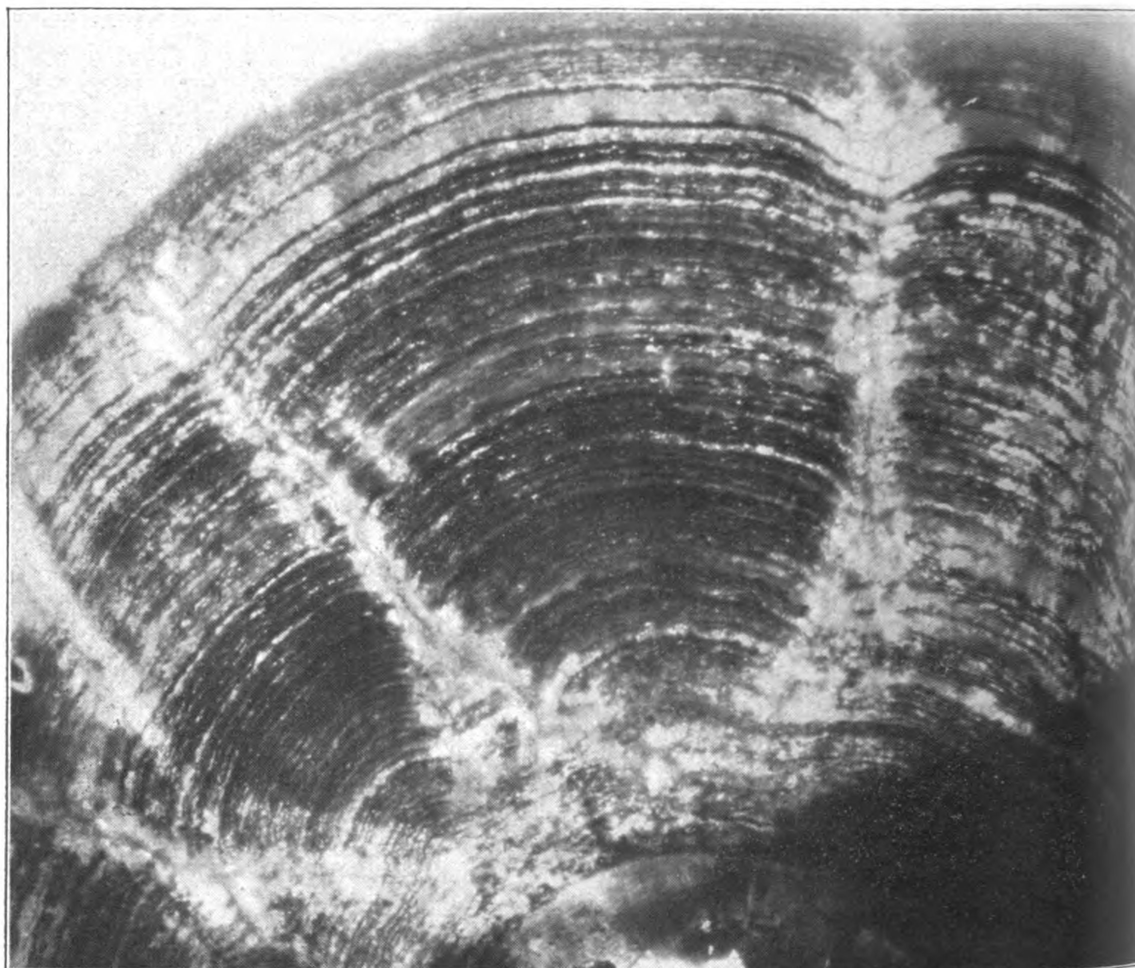


Abb. 4. 30/1. (Photographie) 40/1.

bilirubinkalkhaltigen Sphärolithen ausgehen. Doch kann das Segment- oder Rundliniensystem auch an irgendeinem beliebigen Punkte des Steinkörpers, auch in dessen Zentrum auftreten, ohne erkennbare Beziehung zu einer Bilirubinkalkmasse.

VII. Wir haben die Liesegangschen Niederschlagslinien bereits an drei verschiedenen Stellen gefunden: bei der großkrystallinen Cholesterinierung mit den falschen Kernen, dann in den Sphärolithen

und schließlich als freie Bildungen im Steinkörper. Von diesen drei Vorkommnissen ist in mehreren Beziehungen das wichtigste das in den Sphärolithen. Es kommen nämlich zunächst beim Steinumbau Bilder vor, die Liesegangschen Ringsystemen äußerst ähnlich, aber doch völlig anderer Entstehung sind. Sie finden sich da, wo bei der Cholesterinierung ältere Schalenschichten von aus dem Körper peripheriewärts auswachsenden Cholesterinmassen durchbrochen werden. Die zwischen den durchbrechenden Cholesterinkeilen bleibenden Reste der Schalenschichten können eine ganz weitgehende Ähnlichkeit mit Liesegangschen Niederschlagsringsystemen zeigen. Vor ihrer Verwechslung mit solchen muß gewarnt werden, und es ist das Auftreten dieser in Sphärolithen deshalb besonders wertvoll, weil hier eine Vortäuschung durch jene Schichtenreste gar nicht in Frage kommt.

Wichtiger noch ist die Beziehung der Niederschlagsringe in den Sphärolithen zur sekundären Lamellierung der Schale. Die Niederschlagssysteme in ihnen können zwei verschiedene Arten von Linien zeigen: zwischen äußerst zart gezeichneten, ungefärbten, dichtstehenden Bogenlinien heben sich viel stärkere, deutlich rotgelbe, heraus, auch diese oft in so gleichem Abstande voneinander, daß ein doppelter Rytmus herauskommt. Solche Bogensegmentsysteme erinnern sehr an Beobachtungen Koehlers (7). Koehler ließ Silberchromatlösung in ammoniumnitrathaltige Gelatine hineindiffundieren. Es bildete sich ein Niederschlag mit doppeltem Rytmus: stärkere Hauptlinien und zwischen diesen viel dichter stehende schwächere Nebenlinien, die einen wie die anderen unter sich in gleichem Abstande. Bei Koehler handelte es sich um chemische Niederschläge und die beiden Linienarten waren verschiedener chemischer Bildung. Es ist möglich, daß auch in unserem Falle eine solche chemische Differenz vorliegt, doch wird sie durch die nur an den stärkeren Linien erkenntliche, rotgelbe Färbung nicht bewiesen.

Bei der Beschreibung der Niederschlagssysteme in den Sphärolithen wurde schon gesagt, daß die Segmentsysteme mit ihren letzten Bogensegmentlinien häufig in Rundlinien übergehen, die dann den ganzen Sphärolithen umkreisen können. Mit solchen Rundlinien, aber auch ohne deren Dazwischentreten, greifen die Niederschlagssegmentsysteme aus dem Sphärolithen in die Grundmasse des Steinkörpers und von diesem weiter in die Schichten der Schale über. Sie leiten damit die sekundäre Lamellierung dieser ein.

VIII. Ehe auf diese eingegangen werden kann, ist einiges über die homogenen Steinkörper nachzuholen. In ihrer kurzen Er-

wähnung (S. 116) war gesagt, daß sie sehr häufig in noch weichem Zustande vorkommen. Solche weichen Steine pflegen auf dem Bruche ein sehr auffälliges, radiärstreifiges Gefüge zu zeigen, auf den radiären Rippen sitzen häufig flimmernde Cholesterinkryställchen.

Als erste Äußerung von Strukturbildung treten in diesen homogenen Steinkörpern Segmentsysteme Liesegangscher Niederschlagsringe auf; man findet solche bereits in breiweichen Körpern, die man erst trocknen muß, um Schliffe oder Schnitte herstellen zu können; die schönen fächerförmigen Systeme der Abb. 4 stammten von solchen. Es ist nicht unmöglich, daß bereits diese Niederschlagsbildungen in dem radiär rippigen Bruch solcher Steine zum Ausdruck kommen; wenigstens findet man erst in bereits etwas festeren, also wohl etwas älteren Steinkörpern zwischen den Niederschlagsringsystemen feste Cholesterinablagerung, Cholesterinkeile, wie in Abb. 4, aber auch fedrige oder moosähnliche Formen, wie sie auch bei vorgeschrittener Cholesterinierung oft zu treffen sind Abb. 5. Der, dem unbewaffneten

Abb. 5. $^{50}/_{1}$.

Auge erkenntlichen, auf den radiären Rippen flimmernden Cholesterinkrystalle habe ich schon mehrfach gedacht. Sie sitzen auf der Wand des zentralen Hohlraumes oder in Spalten des Steines, die, jedenfalls zum Teil, beim Trocknen entstanden sind, und sie dürften Cholesterin darstellen, das im Steine in disperser Phase vorhanden war und sich erst beim Abkühlen und Trocknen niedergeschlagen hat; sie gehen nicht in die Strukturen ein.

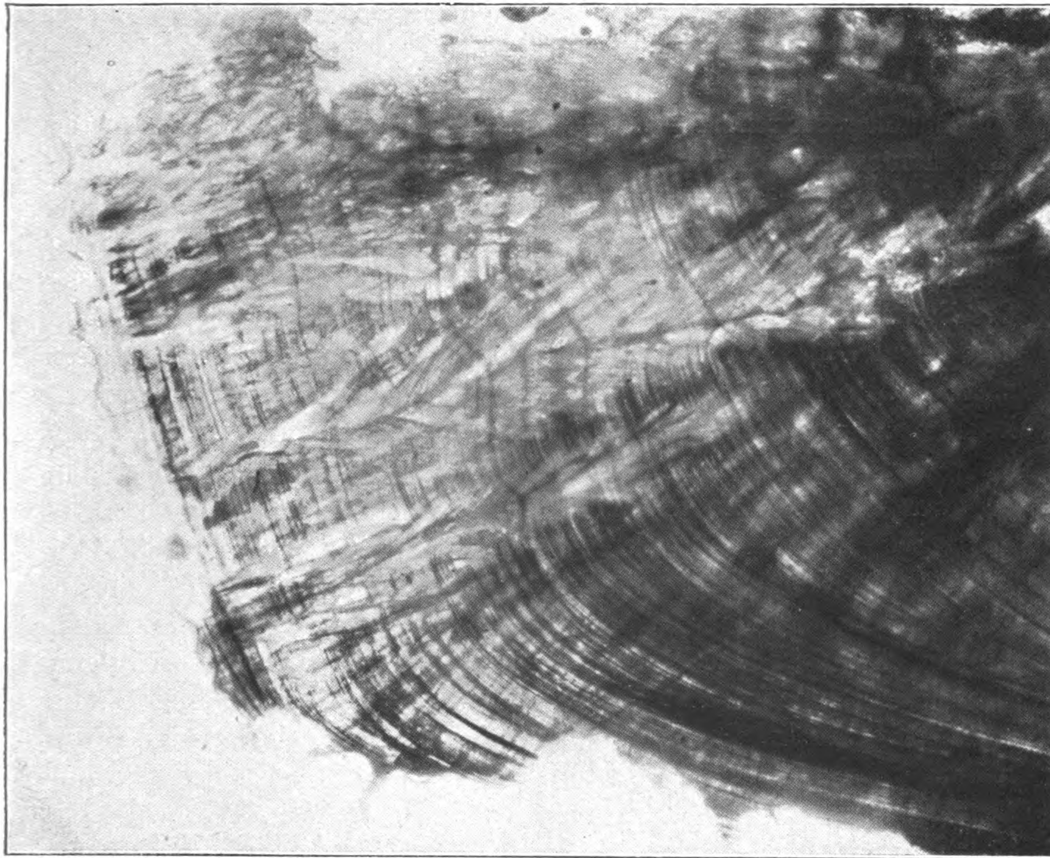


Abb. 6. Photographie, vergr. $^{30}/_{1}$. Stammt von einem solchen feuchtbrüchigen Stein, der nach dem Trocknen die Rippchen zeigte. Die Liesegangschen Niederschlagsbildungen sind bereits in üppigster Weise im Gange; sie werden unterbrochen durch anscheinend von der Peripherie einwachsende Cholesterinzapfen, darunter auch Formen wie Abb. 5.

IX. Die Schale der Blasengallensteine zeigt meist deutliche Schichtung. Man kann die einzelnen Schichten mit unbewaffnetem Auge gut abgrenzen. Ihre Dicke beträgt sehr selten mehr wie 1 mm, ihre Zahl, wie oben (S. 116) besprochen, kaum je über 10, meist unter 6. Diese Schichten werden angebildet durch Anlagerung von Magma oder durch Oberflächenadsorption von Cholesterin aus der Galle; ich habe sie zur Unterscheidung von den sekundären Schichten und Lamellen als Anlagerungs- oder Anbildungsschichten oder -Lagen bezeichnet. Beide Vorgänge, die Bildung dieser Anbildungslagen und ihre sekundäre Schichtung sind von Naunyn [(1), S. 4, 16 und folgende] geschildert; auf die sekundäre Schichtung muß ich ausführlicher eingehen. Sie findet statt auf zwei ganz verschiedene

Weisen: durch Differenzierung im Magma und durch innere Lamellierung.

Bei der Differenzierung handelt es sich darum, daß in den Magmaablagerungen, im Steinkörper oder in Anlagerungsschichten (Anbildungslagen) disperses Cholesterin sich ausflockt. So entstehen alsbald Cholesterinanhäufungen, die für das unbewaffnete Auge gut erkennbar sein können. Dies zeigt sehr schön die Abbildung Fig. 6 bei Naunyn (1): in der noch breiweichen gelbrötlichen Magmamasse des Steins haben sich Cholesterinbänke abgeschieden, die einerseits eine Schale, andererseits eine Art Skelett für den Stein bilden. An mittelgroßen Steinen mit gutentwickelter äußerer Anbildungslage erkennt man nicht selten die beginnende Differenzierung (Ausflockung) an graugelben Flecken, die in der braunen oder rötlichen Oberfläche hervortreten. Schliffe derartiger Steine zeigen den Vorgang sehr schön bei etwa 30facher Vergrößerung: an einzelnen Stellen besteht die jüngste äußere Lage noch aus völlig undifferenzierter, bräunlicher oder rötlicher, körniger Magmamasse, an anderer Stelle dieser selben äußeren Lage ist das Cholesterin bereits zu hellen durchsichtigen Massen zusammengeballt. Diese strecken sich und bilden kurze dünne Schichten. Dem Eindruck, daß diese Schichtenanfänge durch Herausdifferenzierung des Cholesterins aus dem Magma zustande gekommen sind, dürfte sich niemand entziehen.

Ein befreundeter Pharmakolog machte mich darauf aufmerksam, daß man die Trennung des Cholesterins vom Bilirubinkalk im Magma vergleichen könne mit der Aufrahmung der Milch. Jedenfalls besteht soweit Ähnlichkeit, als man sich das Cholesterin im Magma in disperser Phase, ölartig, den Bilirubinkalk hydrophil vorzustellen hat; doch kann es sich auch um den Beginn krystalliner Ausscheidung des Cholesterin handeln; das Fehlen sichtbarer Krystallstruktur schließt dies um so weniger aus als im Dunkelfeld zwischen gekrenzten Nicols jene jungen glasigen Cholesterinausscheidungen so hell leuchten, wie die krystallinen. Der andere Hauptbestandteil des Magmas der Bilirubinkalk, scheint bei der Differenzierung eine passive Rolle zu spielen: zwischen den hellen Cholesterinschichten tritt er in Form von körnigen Einlagerungen auf. So entstehen gleichzeitig zwischen hellgelben, auch fast ungefärbten, Cholesterinschichten dunkelbraune Zwischenschichten.

Das Studium der äußersten Lagen der Steinschale, das sind die jüngsten Anbildungslagen, ist an dünnen Schliffen dadurch erschwert, daß sie, wenn nicht schon beim Trockenwerden der Steine, so bei deren Bearbeitung leicht abblättern; man muß sich hier und da mit dicken Schliffen begnügen, die nur bei auffallendem Licht untersucht

werden können. Auf Schliffen, die für durchfallendes Licht brauchbar sind, mit gut erhaltener äußerster Lage ist augenscheinlich, wie die Neigung des Cholesterin zur Schichtenbildung in der Tiefe viel lebhafter ist: die ersten längeren Schichten finden sich fast immer an der Grenze gegen die darunter liegende ältere Lage, das war *früher* die *Oberfläche* des Steins. Hierin kommt zum Ausdruck, daß *Oberflächenwirkung* die Ursache ist für die flächenhafte Ausbreitung des Cholesterins. Wenn sich dann an die erste, durch Oberflächenwirkung des alten Steines auf das, sich aus dem Magma herausdifferenzierende Cholesterin entstandene Schicht, alsbald weitere solche anlegen, so zeigt dies, daß die frisch entstandene Schicht ihrerseits sogleich wieder Oberflächenwirkung ausüben kann; sie braucht dazu nicht getrocknet, fest, zu sein.

So kommt eine weitgehende bunte sekundäre Schichtung der ursprünglichen Anbildungslagen zustande, in dem die Differenzierung des Cholesterins und seine flächenhafte Ausbreitung durch Oberflächenwirkung Hand in Hand arbeiten. Gegeneinander grenzen sich diese sekundären Schichten in scharfen Linien ab, die nirgends Faltungen oder Schlängelungen zeigen. Das Fehlen solcher ist kennzeichnend (G. *Quincke*) für Schichtbildung in flüssigen Medien; daß es sich hier um solche handelt, zeigt auch die folgende Beobachtung.

Schliff von einem etwa erbsengroßen Steine, durchfallendes Licht, Vergrößerung $^{30}/_{1}$; die äußerste Anbildungslage größtenteils noch aus braunem, undifferenziertem Magma bestehend. An ihrer Grenze gegen die nächstunterliegende ältere Lage, ein höchst auffallendes Bild (Abb. 7. $^{30}/_{1}$). Bei *a* drei Schichtendurchschnitte. Sie bilden ein offenbar zusammengehöriges Band von etwa 0,2 mm Breite: eine mittlere braune, leicht körnige Schicht, zu jeder Seite eine gelbliche, fast farblose, vollkommen klare (Cholesterin-) Schicht. Die mittlere braune Schicht fast doppelt so breit wie jede der beiden hellen, fast genau gleich breiten Begleitschichten. So verlaufen diese drei Schichten eine weite Strecke miteinander in genau gleichbleibender, scharfer Abgrenzung gegeneinander, dann verschwinden die beiden hellen Begleitschichten indem alle drei zusammenfließen zu einer braunen, körnigen Masse, vom Aussehen des Magma der



Abb. 7. $^{30}/_{1}$.

jüngsten Ausbildungslage. Bei *b* ein kürzeres Stück eines gleichen Schichtenbandes.

Schichtenbildung in Lösungen ist von G. Quincke (11) und von Liesegang (12) beschrieben. Bei ihnen waren es Schichten stärkerer und schwächerer Konzentration. In unserem Fall dürfte etwas ähnliches vorliegen, denn es handelt sich beim »Herausdifferenzieren des Cholesterin aus dem Magma auch nur um Scheidung von bilirubinkalkarmer und bilirubinreicherer (Cholesterin-) Masse«.

Diese Schichtenbildung durch Herausdifferenzieren von Cholesterin spielt im Umbau der Steine eine große Rolle, ehe weitergehende Cholesterinierung sie beherrscht, also in Gallenblasensteinen bis mittlerer Größe, darunter viele junge, wie ihr noch breiweicher Körper beweist. Die Differenzierungsschichten sind auch in tieferen Anbildungslagen erkenntlich; selbst im Körper, an der Grenze gegen die Schale, finden sich Anfänge solcher. Sie sind im allgemeinen daran zu erkennen, daß dickere und dünnere Schichten, stärker und schwächer gallenfarbstoffkalkhaltige und farblose wechseln. Die einzelne Schicht pflegt nicht sehr große Teile des Steinumfangs zu umgreifen, in ihrer Dicke zu wechseln und, sich schneller oder allmählich zuspitzend, zu verschwinden.

X. Das Bild der Schliffe von solchen Steinen wird oft durch einen nebensächlichen Vorgang kompliziert, der verwirrend wirken kann. Für sein Verständnis ist wichtig die Gestalt dieser Steine: meist Herdensteine mit vielen Fazetten, Ecken, Buckeln und Kanten. Es gibt Herden von Steinen dieser Art mit nicht zu dunkler Oberfläche, deren jeder an den zahlreichen Buckeln, Ecken und Kanten ungefähr stecknadelkopfgroße dunkelbraune oder schwarze Flecken zeigt. Es handelt sich um flache Gallenfarbstoffkalkeinlagerung in die Steinoberfläche. Diese ist an solchen Stellen etwas rauh, wie schorfig, ragt aber kaum über die Umgegend hervor. Der Schliff zeigt weitgehende Schichtung durch Differenzierung, mit dem eben geschilderten Bilde der jungen Schichten, dort aber, wo eine Ecke oder ein Buckel oder eine Kante getroffen ist, ist die ihnen entsprechende Kuppe des Schliffes tief dunkelbraun: Die Cholesterinschichten sind dunkler gefärbt und zwischen ihnen sind kräftige Bilirubinkalkeinlagerungen. Ich meine, daß die Steine an ihren Ecken und Kanten eine Schädigung durch Nachbarsteine oder durch die Gallenblasenwand erfahren hatten, die das Eindringen von Galle erleichterte, aus der dann Bilirubinkalk (und Cholesterin) adsorbiert und zwischen bereits gebildeten Schichten abgelagert wurde. An einzelnen solcher Stellen werden unter gleichzeitiger Einschmelzung von jungen Schichten

größere Mengen von Gallebestandteilen abgelagert, die sich in der Basis der Buckel zusammenhäufen können. In diesen Anhäufungen findet man kleine, mit Flüssigkeit gefüllte Höhlen, und in einer dieser Höhlen fand ich ein kleines festes, kugeliges Cholesterinsteinchen von etwa 0,3 mm mit höckriger, anscheinend krystalliner Oberfläche.

Diese Kuppeneinlagerungen sind sehr häufig; man erkennt sie auch noch in älteren Steinen mit vorgeschrittener Cholesterinierung, in denen der ganze Vorgang, auch die Schichtenbildung durch Differenzierung, längst zur Ruhe gekommen ist. Im allgemeinen haben sie mit der Entstehung von Anlagerungsschichten durch Magmaadhäsion nichts zu tun, doch fand ich mehrere Fälle, in denen eine solche Beziehung zu bestehen schien. Hier besaßen die Steine eine rote oder braune (Bilirubinkalk-) Magmaaußenlage. Diese ließ sich gut ablösen und es trat eine schöne weiße, spiegelnde Cholesterinlage zutage. An einzelnen Stellen aber haftete die rote Magmaaußenlage an dieser darunterliegenden weißen Cholesterinlage fest an, und es fanden sich in dieser an allen diesen Stellen über stecknadelkopfgroße Kuppeneinlagerungen von Magma, die erheblich über die Oberfläche der Cholesterinlage hervortraten und mit der äußersten roten Anlagerungsschicht fest zusammenhingen. Hier durfte man annehmen, daß die Anbildung der äußersten (Bilirubinkalk-) Magmaschicht von den Stellen der prominenten Kuppeneinlagerung ausgegangen ist.

XI. Bei den im Abschnitt IX besprochenen Differenzierungsschichten handelte es sich um Bildungen in der oberflächlichen Steinschale, der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit Schichtenbildung, die sich von diesem, wie ihrem ganzen Wesen nach, so auch dadurch unterscheidet, daß sie ihren Ausgang nimmt vom Innern des Steines, vom Steinkörper. Diese nun zu besprechende innere Schichtung oder Lamellierung steht mit ihren Schichten und Lamellen innerer Bildung, der bisher besprochenen äußeren Schichtung mit ihren Schichten äußerer Bildung gegenüber.

Die Anfänge dieser höchst merkwürdigen inneren Lamellierung der Steine liegen in den Liesegangschen Niederschlagsbildungen, Segment- und Rundliniensystemen, im Steinkörper, die (Seite 122 und folgende) ausführlich besprochen wurden. Diese Niederschlagssysteme, ebenso die von Sphärolithen ausgehenden, wie die sich frei im Steinkörper bildenden, greifen über in die Steinschale und in deren Schichten. Seltener sind dies noch die ursprünglichen Anbildungslagen, viel häufiger aus ihnen durch Differenzierung entstandene sekundäre Schichten. Jene Niederschlagsliniensysteme im Steinkörper

zeigen, wie (Seite 125) geschildert, oft einen sogenannten doppelten Rhythmus: sie bestehen in der Hauptsache aus in stets gleichem Abstand von etwa 0,03 mm sich folgenden, feinsten Bogenlinien, den Nebenlinien Koehlers vergleichbar, dazwischen heben sich in nicht immer ganz gleichem Abstande voneinander viel stärkere Bogenlinien heraus, entsprechend Koehlers Hauptlinien. Diese sind intensiv rotgelb gefärbt und in unserem Falle oft als Ablagerung von Bilirubinkalkkörnchen zu erkennen. In den Schalenschichten, wenn nun die Niederschlagsbildung auf sie übergreift, werden zunächst die feinen Nebenlinien bemerkbar, bald aber erscheinen zwischen diesen einzelne dickere stark rotgelb gefärbte Bilirubinkalklinien.

Die Liesegangschen Niederschlagsliniensysteme treten im Steinkörper in zwei Formen auf: als Bogensegmentsysteme und als Rundliniensysteme. Die Rundliniensysteme sieht man als solche auf die Schalenschichten übergreifen, die Linien der Bogensegmentsysteme schließen sich meist vorher zu Rundlinien zusammen. Dabei müssen sie sich strecken, denn der Radius jener pflegt kleiner zu sein als der der Rundlinien. Indem diese Lamellierung weiter in die Schalenschichten peripheriewärts vordringt, gewinnt sie einen überraschenden Farbenreichtum, es tritt diffuse Färbung der Lamellen auf: während einzelne Lamellen farblos bleiben, zeigen andere leuchtende gelbe, rote Töne bis zum feurigsten Purpurrot[1]). So entwickelt sich allmählich das Bild der prächtigen bunten Lamellierung, das bei Naunyn (1), Fig. 31 u. 37) vollkommen naturgetreu wiedergegeben ist.

Die einzelnen Lamellen können von äußerster Feinheit sein bis zum Unmeßbaren. In manchen, meist älteren, Gallenblasensteinen mit ausgebildeter Lamellierung umkreisen sie den ganzen Stein, gar nicht selten in einem tadellosen Kreise, in gleicher, feiner, keine Unebenheiten oder Störungen irgendwelcher Art zeigender Linie. Zwischen den diffus gefärbten finden sich stets einige meist stärkere, die aus eingelagerten Bilirubinkalkkörnchen bestehen; dies erkennt man deutlich an Bruchstellen des Schliffes, wo solche gleichsam aus dem Zusammenhang der Schichten herauspräparierte Körnchenlamelle als feiner aus rötlichen Körnchen gebildeter Faden über die Lücke fortzieht.

Diese innere Lamellierung mit ihren bunten Farben trifft man am schönsten ausgebildet in den Schalenschichten, sie kommt aber

1) Die färbende Substanz scheint überall Bilirubinkalk zu sein. Bilirubinkrystalle habe ich nie gefunden und um es beiläufig zu erwähnen Eisenreaktion geben diese leuchtend roten Schichten, wie Prof. Magnus Levy in Berlin auf meine Bitte feststellte, nicht.

auch, unabhängig von jeder etwa vorher bestandenen Schichtung, im Steinkörper und in nackten (schalenlosen) Steinen vor. In beiden Fällen umgreift sie dann nicht das ganze Rund des Steinkörpers oder Steines, sondern, so schön und farbig sie sich auch ausgestalten mag, bleibt sie doch auf einen mehr oder minder großen Kreissektor beschränkt. Meist schließen sich dabei einige anscheinend frei oder im Anschluß an einen Sphärolithen entstandene Liesegangsche Niederschlagssegmentsysteme fächerartig zusammen. Doch sind dies alles Seltenheiten: im allgemeinen schließt sich die innere Lamellierung an vorgebildete Schichten oder Lagen an und tritt in regelmäßigen, das ganze Kreisrund umziehenden Linien auf, die sich der Kreislinie nähern.

Das Übergreifen der Niederschlagssysteme auf die Schale setzt auch da, wo sie den Körper bereits in weitem Umfang decken, nicht immer sogleich auf der ganzen Linie ein. Das stellt sich am klarsten dar an Schliffen von Steinen, wie die unter IX bei den Kuppeneinlagerungen abgehandelten mit ihren spitzen Ecken und Kanten, darunter viele mit frischen oder auch bereits zur Ruhe gekommenen Kuppeneinlagerungen. Hier sieht man ganz gewöhnlich das Übergreifen der Niederschlagssysteme mit ihren feinen Linien aus dem Körper in die Schalenschichten, ausschließlich beschränkt auf die Vorbuchtungen des Schliffes, die den Steinkuppen entsprechen, während weiter an dem Stein noch nichts von diesem Vorgang zu erkennen ist.

XII. Nach dem Mitgeteilten ist es klar, daß die innere Lamellierung der Steine eingeleitet wird durch Niederschlagsbildungen nach Art der in kolloiden Medien durch Diffusionsströme entstehenden Liesegangschen Ringe, und dieser Entstehungsweise entspricht vieles, was man an den ausgebildeten Lamellen beobachtet. Zunächst dies, daß die Lamellen sehr häufig sich schneiden; dies kommt ebensowenig bei Anbildungslagen wie bei Differenzierungsschichten vor, hingegen sehr gewöhnlich bei diesen Niederschlagsringen in kolloiden Medien. Ferner gibt es Steine mit schöner regelmäßiger Schichtung, deren einzelne Schichten für das bloße Auge scharf gezeichnete Linien darstellen,



Abb. 8. $^{30}/_{1}$.

während schon Vergrößerung von $^{30}/_1$ zeigt, daß keine scharf zusammenhängenden Linien vorliegen, sondern breite Bänder aus unzusammenhängenden groben Körnern (Abb. 8). Es ist dies eine Form, in der Liesegangsche Niederschlagsringe häufig auftreten; sie sind in Gelen experimentell erzeugt und von Koehler ausführlich besprochen.

Hierher gehört auch die besondere Neigung Liesegangscher Niederschlagssysteme, zuerst an denjenigen Stellen aus dem Steinkörper in die Schalenschichten überzugreifen, welche Buckeln und Ecken oder Spitzen der Steine entsprechen. Es dürfte darin zum Ausdruck kommen, daß, wie Liesegang bemerkt hat (Küster (8), Seite 24), der diffusible hydrophile Körper gern zu den Stellen des Gel hinwandert, die höheren Wassergehalt besitzen. Denn jene Buckelstellen dürften schon am unverletzten Steine höheren Wassergehalt haben, weil sie der umspülenden Galle mit größerer Oberfläche ausgesetzt sind, außerdem aber machen die hier häufigen oberflächlichen Abschürfungen die Steine der Galle zugänglich.

XIII. Wenn aber auch die innere Lamellierung der Gallensteine zustande kommt durch Niederschlagsbildungen nach Art Liesegangscher Ringe in kolloiden Medien, so schließt dies nicht aus, daß bei ihrer Ausbildung noch andere Kräfte mitwirken, und es liegt nahe an Druckwirkung zu denken. Schade (14) hat gezeigt, daß auf plastische Massen wirkender äußerer Druck, wie ihn etwa die Gallensteine in der Gallenblase erleiden könnten, Schichten bilden kann. Doch sind diese Schichten nicht so regelmäßig und nicht um den ganzen Stein so gleichmäßig entwickelt. Feine und recht gleichmäßige Schichten findet man aber als Druckwirkung unter Druckflächen (Fazetten) von Gallensteinen; sie sind durch eben den Druck des Nachbarsteines verursacht, der die Fazette machte, und wenn es auch sehr unwahrscheinlich ist, daß der oft wechselnde und inkonstante äußere Druck in der Gallenblase auf die Steine eine so regelmäßige Schichtung hervorbringen kann wie sie die innere Lamellierung zeigt, so könnte vielleicht innerer Druck in den Steinen das bewirken. Wenn die äußerste Rinde eines solchen Steines bereits hart und widerstandsfähig ist, so kann, ein vom Zentrum radiär wirkender innerer Druck sehr wohl bei zentraler Cholesterinierung zustande kommen. Schon das Krystallisieren von unkrystallin abgelagertem Cholesterin verlangt Platz wegen der dabei statthabenden Aufnahme von Krystallwasser, noch mehr aber der bei der Cholesterinierung nicht fehlende Ansatz von Cholesterin durch Adsorption. Und beides, die Adsorption wie die Krystallwasserauf-

nahme, kann durch im Steine herrschenden Druck vielleicht erschwert, aber nicht verhindert werden.

Doch sind mir keine unzweideutigen Hinweise darauf begegnet, daß eine derartige Mitwirkung inneren Drucks in den Steinen bei ihrer Lamellierung statthabe. Im Gegenteil scheint hiergegen zu sprechen, daß die Lamellierung auf einen Steinsektor beschränkt vorkommt. Denn wenn auch der anzunehmende innere Druck sich im kolloiden Medium nicht so gleichmäßig nach allen Richtungen fortpflanzt, wie in freier Flüssigkeit, so kann sich doch seine Wirkung nicht wohl so scharf auf einen Steinsektor begrenzen wie dies mit der Lamellierung in solchen Fällen der Fall ist.

XIV. In der geschichteten Schale älterer Steine fallen oft sonderbare Bildungen auf. Schon mit unbewaffnetem Auge bemerkt man auf dem Schliffe feine Striche, die zum Teil senkrecht gegen die Schichten stehen. Bei durchfallendem Licht und Vergrößerung $^{30}/_{1}$ stellen sie dunkle 0,02 mm und darüber breite Zapfen dar, die meist eine der (makroskopischen) Anbildungslagen senkrecht durchqueren. In anderen Fällen stehen sie schräg gegen die Schichten und sehen blattlosen Baumästen ähnlich, die in ein wirres Zweiggeflecht übergehen können [Abb. bei Naunyn (1), Fig. 35]. Diese Bildungen wurzeln in Cholesterinmassen; man findet einerseits Bilder, die zeigen, wie sie aus solchen, auch deutlich krystallinen, im Steinkörper in die geschichtete Schale hinauswachsen, andererseits können sie mit breiter Basis auf einer äußersten mächtigen Cholesterinanbildungslage aufsitzen und aus dieser in die tieferen Schalenlagen hineinzuwachsen scheinen. Sie führen oft auf Cholesterineinlagerungen zwischen die Lamellen, die bald in willkürlich gestalteten Figuren große Teile der Schale überfluten, bald, sich breit auf einer Lamelle als Basis auflagernd, flache Hügel bilden. Wie schon nach dem Gesagten zu vermuten, bestehen sie hauptsächlich aus Cholesterin; doch ist in ihnen oft auch Bilirubinkalk erkenntlich, der dann gern in dem Cholesteringange einen zentralen, gelbroten Faden oder Strang bildet, welcher meist im Zusammenhang steht mit Bilirubinkalkmassen, auch mit Sphärolithen, im Steinkörper. Diese Zapfen und gangähnlichen Strukturen in den Schalenschichten bieten manche interessanten Seiten, so ihre Beziehung zu den von mir als Infiltrationskanälchen gedeuteten Bildungen und durch ihre Neigung zur Einlagerung von Kalkkarbonat. Ich habe aber über beides [(1), S. 29, 34] bereits ausführlich berichtet und gehe hier nicht noch einmal auf dies ein, um so weniger, als ich nichts Neues beizubringen habe, was zur Klärung dienen könnte.

Hingegen verlangt Erwähnung die weitgehende Ähnlichkeit dieser Zapfenbildungen in den Gallensteinen mit der Zapfenbildung in den Achaten. Für diese ist es, nach Liesegangs überzeugenden Ausführungen, als sicher anzusehen, daß sie die Achatlagen durchwachsen können, nachdem diese bereits Schichtung erfahren haben. Man erkennt dies daran, daß sie kurze, schmale, seitliche Anhänge zwischen die durchwachsenen Lamellen hineintreiben [Liesegang (6), Fig. 24, 25]. Diese gleichen seitlichen Anhänge zwischen durchwachsenen Lamellen tragen auch die Zapfen der Gallensteine, und ebenso bestimmt kann man hieraus für sie folgern, daß die Lamellen, welche sie durchwachsen, noch weich sind, und daß die durchwachsenden Massen auch weich, in hohem Maße plastisch sind, denn sonst könnten sie sich nicht so zwischen die Lamellen eindrängen [Naunyn (1), Fig. 31]. Um die Wichtigkeit dieser Beobachtung für das Verständnis des Gallensteinumbaues ins rechte Licht zu rücken, brauche ich nur an die Ausführungen auf S. 117 zu erinnern.

XV. Eine nicht unbedeutsame Rolle beim Umbau der Gallensteine kann der zentrale Hohlraum in ihnen spielen. Er ist in den Steinen sedimentärer Bildung ganz gewöhnlich und entsteht hier bei der ersten Konsolidation der breiigen Anlagen; das Genauere hierüber wäre bei Naunyn [(1), S. 3, auch (2) an mehreren Stellen] nachzusehen. Dieser Hohlraum kann sich bis zur vollständigen Ausgestaltung der Steine erhalten; man findet ihn in alten Steinen mit heller Flüssigkeit angefüllt, die analysiert ist. Er kann aber auch einerseits, meist durch Cholesterin, ausgefüllt werden, vernarben, andererseits sich in höchst nachdrücklicher Weise geltend machen, indem er den Stein sprengt. Ich beschreibe hier zwei Funde, die das schön zeigen.


Abb. 9. Vergr. $^5/_2$.

Der kleine Stein *a* (Abb. 9) besaß eine feste dicke Cholesterinschale, die nirgends Verletzungen zeigte, doch fanden sich auf der Oberfläche einige kleine braune Flecken, wie sie unter IX. als Kennzeichen von Kuppeneinlagerung beschrieben sind. Der Stein war wohl ursprünglich kugelrund und enthielt einen kaum mohnkorngroßen, genau zentralen Hohlraum, in dem noch jetzt weiße Körnchen liegen. Gelegentlich hat er einen Druck erlitten, wohl durch einen Nachbarstein, der ihm die platte, leicht konvexe Basis gab und der vielleicht schuld daran war, daß bei der nun eintretenden Sprengung des Steines der höchst merkwürdige Raum in ihm entstand, der genau dem abgesprengten und aus dem Stein hinausgedrängten Steinstück entspricht; beide entsprechen dem gleichen Stein-

sektor. In dem so entstandenen größeren Hohlraum lagen die gleichen weißen Körnchen, wie in dem ursprünglichen kleinen zentralen Hohlraum, mit dem jener an seiner Spitze zusammenhängt. In ihnen finden sich (mikroskopisch) kleine Cholesterinromben. Die dicke weiße Cholesterinlage um das Ganze hat sich wohl gleichzeitig mit diesem Vorgang entwickelt und das Abfallen des herausgesprengten Steinsektors verhindert.

Stein *b* (Abb. 10) kam mit einem zweiten ganz gleichen aus einer Gallenblase trocken in meine Hände. Äußerlich waren beide Steine ohne jede Ver-

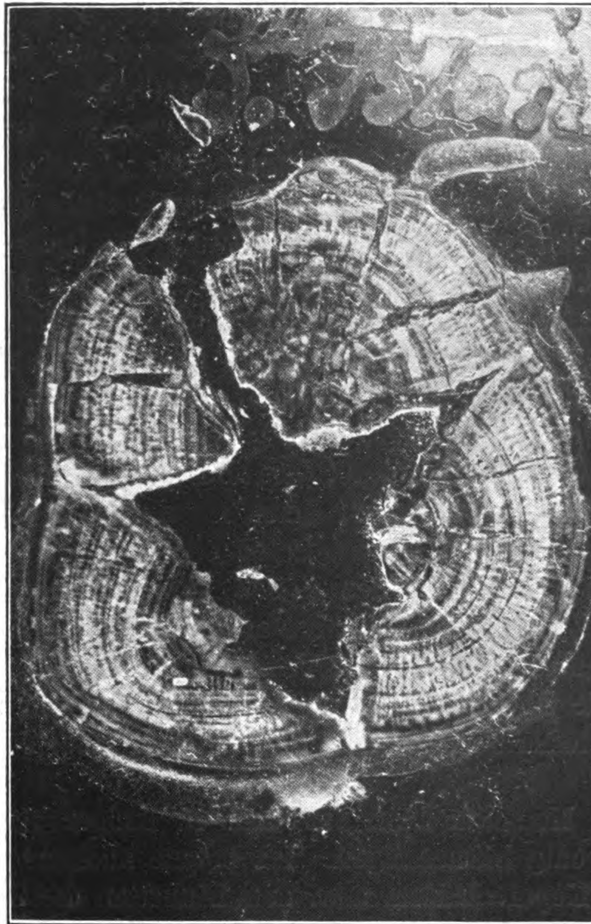


Abb. 10. Der Abbruch am Rande des Schliffes oben ist nachträglich erfolgt. (Vergr. $^{5}/_{2}$.)

letzung. Dunkelrotbraune Farbe. Flache Buckel auf der Oberfläche durch die bei der Sprengung des Steines auseinandergedrängten Bruchstücke. Denn auch dieser Stein ist durch vom zentralen Hohlraum aus wirkende Kräfte gesprengt, dies zeigt die Schichtenstruktur: die Schichten der Bruchstücke passen überall gut über den Hohlraum zusammen.

Ähnliches findet man an Steinen mit zentralem Hohlraum häufig, doch nur sehr selten ist der Vorgang so weit entwickelt und man kann ihn selten so klar übersehen. Es pflegt sich vielmehr meist nur um Spalten und Risse zu handeln, die vom zentralen Hohlraum her in die geschichtete Schale eindringen, und gelegentlich läßt sich auch eine mehr oder minder deutliche Verschiebung der Bruchstücke nicht verkennen.

Die sprengende Kraft dürfte in Quellung des Hohlrauminhaltes zu sehen sein; es dürften quellbare Substanzen in den Hohlraum gelangt sein, die dann hier günstige Bedingungen für Aufquellung fanden; beim Trocknen des Steines, wenn nicht vielleicht schon früher, sind sie dann wieder zu den spärlichen Resten geschrumpft, die sich in den Hohlräumen vorfanden. Als günstige Bedingungen für Aufquellung kommen als nächstliegend Reaktionsänderungen in Betracht: es ist längst bekannt, wie gewaltig die Quellung quellbarer Substanz in einem Fall durch Säuren, im anderen durch Laugen gefördert werden kann. Solche Reaktionsänderungen können vielleicht durch die Galle vermittelt werden, doch kommt auch für sie wieder die säurebindende Eigenschaft des Cholesterins (Wacker) in Betracht, die dies bei der Cholesterinbewegung in der Cholesterinierung entfalten kann. Auch der Weg, auf dem die quellbare Substanz in den Hohlraum gelangt, ist unsicher; denn, wenn man auch, ebenso wie in den hier mitgeteilten Fällen, keine offene Verbindung des zentralen Hohlraumes nach außen findet, so schließt dies nicht aus, daß vorübergehend eine solche bestanden hat. Bei Stein *b* finden sich sogar mehrere spaltförmige Anhänge des Hohlraumes, die bis dicht unter die Oberfläche führen und hier durch eine deutlich erkennbare Cholesterineinlagerung nachträglich verschlossen zu sein scheinen.

XVI. Zur Methodik habe ich dem in meiner früheren Arbeit Gesagten (1) wenig hinzuzufügen. Ich betone nochmals, daß die Anwendung von Kopaivabalsam usw. zum Einbetten der Schliffe durchaus ungeeignet ist: man ist mit ihnen nie sicher vor Lösung von Strukturen in den Steinen. Auch genügt Fischleim oder Syndetikon zur Fixierung, denn sehr dünne Schliffe sind für diese Untersuchungen ungeeignet, sie geben von den Strukturen sehr wenig. Zum Schleifen habe ich nach wie vor eine breite Feile mit möglichst feinem Hieb benutzt, doch habe ich diesmal, um sicher zu sein vor etwaigen Täuschungen durch Kunstprodukte, bei Anwendung der Feile, also zur Kontrolle, da, wo es mir angezeigt schien, neben den Schliffen auch Schnitte untersucht. Es gelingt mit kleinen dünnen Messerchen

bei einiger Übung, ausreichend dünne und glatte Schnitte herzustellen. Der erste Schnitt durch den Stein wird freihändig ausgeführt, dann wird die Schnittfläche auf dem Objektträger fixiert und nach dem Trocknen wird der Stein mit dem Messer abgetragen, bis der Schnitt genügend dünn ist, um eine Untersuchung bei durchfallendem Licht bei $^{30}/_1$ bis $^{70}/_1$ Vergrößerung zu gestatten; dünnere Schnitte brauchte ich nicht. Meine Schnitte haben nie von den Schliffen Abweichendes gezeigt. Abb. 4 ist nach einem in dieser Weise hergestellten Schnitte photographiert (durchfallendes Licht!).

Die photographischen Aufnahmen verdanke ich der A.-G. f. Anilinfabrikation in Berlin. Für die unübertreffliche Ausführung und die mir bewiesene absolute Munifizenz habe ich dem Direktor von deren photographischer Abteilung, Herrn Dr. Ollendorff, meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Naunyn, Die Gallensteine, ihre Entstehung und ihr Bau, Jena 1921. (Grenzgebiete der Medizin und Chirurgie, Bd. 33). — 2. Derselbe, Klinik der Cholelithiasis, Leipzig 1892. — 3. Boysen, Struktur und Pathogenese der Gallensteine, Berlin 1909. — 4. Bechhold, Kolloide in Biologie und Chemie, 2. Aufl. Dresden und Leipzig, Steinkopf. — 5. Aschoff und Bacmeister, Die Cholelithiasis 1909. — 6. Liesegang, Die Achate, Dresden und Leipzig 1915. — 7. Koehler, Rytmische Reaktionen. Kolloidzeitschr. Bd. 19. — 8. Küster, Zonenbildung in kolloidalen Medien, Jena, Fischer 1913. — 9. Liesegang, Kolloidchemie des Lebens 1909. — 10. Wieland und Sorge, Hoppe-Seylers Zeitschr. Bd. 97. — 11. G. Quincke, Berl. akadem. Berichte, Bd. 38, Sitzung v. 25. VII. 1901. — 12. Liesegang, Kolloidzeitschr. Bd. 16, S. 13. — 13. Büchner (Amsterdam), Kolloide und Phasenlehre. Kolloidzeitschr. 1914, Bd. 14. — 14. Schade, Zeitschr. f. exper. Pathologie u. Therapie Bd. 8. — 15. Quincke, Wiedemanns Annalen IV, Bd. 7, S. 660. — 16. Meckel v. Hemsbach, Mikrogeologie. Herausgegeben von Billroth, Berlin 1856. — 17. Wacker, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 80.

V.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Studien zur unspezifischen Reiztherapie.

IV. Mitteilung: Nachweis der atropinähnlichen Wirkung des Menschenblutes.

Von

Dr. H. Struck.

Die Untersuchungen Kirstes[1]) und Zondeks[2]) haben erwiesen, daß Serum an isolierten Froschherzen, die durch Muskarin stillgestellt sind, atropinähnlich wirkt. Die Stärke dieser, dem Muskarin entgegengerichteten Wirkung, ist bei den einzelnen Seris verschieden. Oft hebt das Serum allein schon den Stillstand auf, oft — nach Kirste in der Hälfte der untersuchten Fälle von Kaninchen- und Menschenserum — bedarf es zur Aufhebung des Muskarinstillstandes eines an sich unterschwelligen Zusatzes von Atropin.

Da im folgenden gezeigt wird, daß die Fähigkeit des Serums, den Muskarinstillstand aufzuheben, auf den Alkoholextrakt völlig übergehen kann, so muß sie auf der Gegenwart alkohollöslicher, extrahierbarer Stoffe beruhen. Die Verstärkung der Herzkontraktionen durch die alkohollöslichen Stoffe der Herzsubstanz und des Serums, haben schon Clark[3]) und Loewi[4]) gezeigt.

1) Kirste, Arch f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 89, S. 106.

2) Zondek, Ebenda Bd. 87, S. 342.

3) Clark, Journ. of Physiol. 1913, Bd. 47, S. 66.

4) Loewi, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 19, S. 593. Pflügers Arch. 1918, Bd. 170, S. 677.

Die Aufgabe der folgenden Untersuchungen war zunächst, festzustellen, ob die atropinähnlichen Wirkungen des Serums und des frischen menschlichen Blutes in dessen filtrierten Alkoholauszügen vorhanden sind und inwieweit sie auf diese übergehen. Des weiteren soll geprüft werden, von welchen Umständen das Auftreten dieser Wirksamkeit des Blutes (bzw. seines alkoholischen Extraktes) abhängt, d. h. wann diese atropinähnlichen Eigenschaften im frischen menschlichen Blut vorhanden sind. Die Ergebnisse hat Freund[1]) bereits kurz im Zusammenhang mit den übrigen Wirkungen der Serumextrakte teilweise mitgeteilt.

Zur Prüfung der Sera wurde die von Kirste angegebene Methodik angewandt. Es wurden wegen der Jahreszeit statt der Eskulenten Rana temporaria benutzt, deren an der Straubschen Kanüle arbeitende Herzen nach anfänglicher Durchströmung mit Ringerlösung durch 1 ccm einer Verdünnung von 1 : 40000 Muskarin in Ringer zum Stillstand gebracht wurden. Nur bei den in den Monaten März bis Juni unternommenen Versuchen mußten stärkere Konzentrationen (1 : 20000) Muskarin verwandt werden, weil die Empfindlichkeit der Herzen jahreszeitlichen Schwankungen unterliegt, wie wir dies ja auch von der Digitaliswirkung kennen. Bei den Entgiftungsversuchen wurde stets $^1/_2$ ccm der Muskarinlösung gegen $^1/_2$ ccm der entgiftenden Lösung vertauscht, nachdem die Erfahrungen Kirstes sich bestätigt hatten, daß ein im Muskarinstillstand befindliches Herz auch nach Ersatz der Hälfte der wirksamen Lösung durch Ringerlösung dauernd im Stillstand verharrte. Auch konnte durch wiederholtes Spülen des Herzens mit Ringerlösung die Giftwirkung völlig beseitigt werden, so daß an demselben Präparat verschiedene Versuche ausgeführt werden konnten.

Der alkoholische Serumextrakt wurde nach der Angabe Freunds in der Weise hergestellt, daß frisches Kaninchenblut zunächst zentrifugiert und 10 ccm des dadurch erhaltenen Serums mit 100 ccm 96 %igem Alkohol geschüttelt, filtriert, mit 15 ccm heißem Alkohol nachgespült wurde. Nach Abdunsten dieser Flüssigkeit und Lösung des Trockenrückstandes in 10 ccm absolutem Alkohol, Filtration, und nochmaliger Eindunstung zur Trockenheit, wurde die dann verbleibende Trockensubstanz mit der dem Serum entsprechenden Ringermenge gelöst und nach Filtration zum Versuche verwandt.

Die ersten Versuche galten der Frage, ob die alkoholischen Serumextrakte (S. E.) den gleichen Synergismus mit Atropin zeigen, wie das Ausgangsserum; ferner ob sie auch quantitativ dieselbe Wirksamkeit haben.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 91, S. 272.

Nr.	Datum	Zustand des Herzens vor der Vergiftung		Muskarin-stillstand	Konzentration der entgiftenden Lösung	Erfolg
		Pulszahl	Pulshöhe in mm			
1	27. IX. 1920	42	14	erster	1 : 40 Mill. Atropin	+
		39	13	zweiter	1 : 80 Mill. Atropin	—
		39	11	dritter	Serum 1 : 4	—
		37	11	vierter	1 : 80 Mill. Atropin in Serum 1 : 4	+
2	29. IX. 1920	24	10	erster	1 : 80 Mill. Atropin	+
		18	8	zweiter	1 : 100 Mill. Atropin	—
		15	11	dritter	Serum 1 : 4	—
		15	10	vierter	1 : 400 Mill. Atropin in Serumextrakt 1 : 4	+
		12	10	fünfter	1 : 400 Mill. Atropin in Serum 1 : 4	+

Der Muskarinstillstand wird also beim ersten Versuch noch nicht aufgehoben durch eine Atropinkonzentration von 1 : 80 Millionen (0,5 ccm Muskarin-Ringer + 0,5 ccm 1 : 40 Mill. Atropin), wohl aber durch eine Atropinkonzentration von 1 : 40 Millionen. Wurde der zu ersetzende 1/2 ccm Muskarin-Ringer durch 0,25 ccm S. E. + 0,25 ccm Ringer abgelöst, so wurde der Muskarinstillstand nicht aufgehoben. 1 : 400 Millionen (= 0,25 ccm 1 : 20 Millionen) Atropin in S. E. 1 : 4 ergab prompte Aufhebung.

Beim zweiten Versuch bleibt 1 : 100 Mill. ccm Atropin unwirksam, ebenso 1/2 Teil (= 0,25 ccm) S.E., während 1 Teil (= 0,5 ccm) S.E. sowie unterschwellige Mengen 1/2 Teil S.E. in Verbindung mit der gleichfalls unterschwelligen Menge 1 : 400 Mill. Atropin wirksam ist. Die gleiche Wirksamkeit wie das S. E. zeigt auch das Ausgangsserum.

Ebenso wie Kirste es für das Serum fand, ergaben also auch unterschwellige Dosen Serumextrakt und Atropin eine volle Wirkung.

Die folgenden Untersuchungen sollen zeigen, daß die Wirkung des S.E. auch quantitativ mit der des Ausgangsserums übereinstimmt. Dabei ergab sich dadurch eine Schwierigkeit, daß die atropinähnliche Wirkung des Serums — ähnlich wie auch seine vasokonstriktorische — nicht konstant bleibt, sondern beim Stehen zunimmt.

Zu den folgenden Versuchen wurde benutzt:

Bei Versuch 3 ein 2 Stunden altes Serum (1 a).
Bei Versuch 4 dasselbe Serum im Alter von 10 Stunden (1 b).
Bei Versuch 5 1 1/2 Stunden altes Serum (2 a).
Bei Versuch 6 dasselbe Serum, 24 Stunden alt (2 b).

Nr.	Datum	Zustand des Herzens vor der Vergiftung		Muskarinstillstand	Konzentration der entgiftenden Lösung	Erfolg
		Pulszahl	Pulshöhe in mm			
3	3. XII. 1920	36	8	erster	1:40 Mill. Atropin	+
		39	7	zweiter	1:80 Mill. Atropin	—
		35	10	dritter	Serum (1a) 1:4	—
4	4. XII. 1920	36	7	erster	1:80 Mill. Atropin	+
		30	13	zweiter	1:100 Mill. Atropin	—
		27	8	dritter	Serum (1b) 1:4	+
		26	8	vierter	Serum (1b) 1:10	+
		25	7	fünfter	Serum (1b) 1:20	—
5	8. XII. 1920	36	9	erster	1:40 Mill. Atropin	+
		36	10	zweiter	1:50 Mill. Atropin	—
		28	8	dritter	Serum (2a) 1:2	—
6	9. XII. 1920	33	20	erster	1:80 Mill. Atropin	+
		30	18	zweiter	1:100 Mill. Atropin	—
		28	18	dritter	Serum (2b) 1:10	+

Sucht man in den Versuchen 3 und 4, sowie 5 und 6 die Atropinempfindlichkeit zahlenmäßig auszudrücken, so sieht man, daß das Serum seine Wirksamkeit ändert. In Versuch 3 entspricht 0,25 ccm des frischen Serums in der Wirksamkeit einer Verdünnung von 1:80 Mill. Atropin, mithin 1 ccm Serum 1:20 Mill. Atropin; in Versuch 4 entspricht 0,05 ccm des 10 Stunden alten Serums 1:100 Mill. Atropin, mithin 1 ccm Serum 1:5 Mill. Atropin, also der vierfach stärkeren Atropinmenge wie das frische Serum. Ebenso wird man bei einer Feststellung der Verstärkung des Serums in den Versuchen 5 und 6 eine um das vierfache kräftigere Wirkung berechnen können.

Es scheint — nach weiteren, hier nicht angegebenen Versuchsreihen — ein Maximum der Serumwirkung nach etwa 6 Stunden erreicht zu sein, das dann konstant bleibt.

Eine ähnliche Berechnung der wirksamen Serum- bzw. S.E.-Mengen in den folgenden Versuchen 7 und 8 zeigt, daß die Wirksamkeit des S.E. der des Ausgangsserums auch quantitativ fast völlig entspricht. Die Prüfung an demselben Herzen ist nicht möglich, da die Herstellung des S.E. etwa 12 Stunden dauert, und das Ausgangsserum zu dem Zeitpunkt untersucht werden muß, in dem das S.E. — das seine Wirksamkeit nicht mehr ändert — aus ihm gewonnen wird.

Nr.	Datum	Zustand des Herzens vor der Vergiftung		Muskarin-stillstand	Konzentration der entgiftenden Lösung	Erfolg
		Pulszahl	Pulshöhe in mm			
7	15. II. 1921	36	7	erster	1 : 200 Mill. Atropin	+
		33	8	zweiter	1 : 300 Mill. Atropin	—
		30	11	dritter	Serum 1 : 4	+
		24	7	vierter	Serum 1 : 10	+
		21	6	fünfter	Serum 1 : 20	—
8	16. II. 1921	39	12	erster	1 : 80 Mill. Atropin	+
		36	13	zweiter	1 : 100 Mill. Atropin	—
		42	8	dritter	Serumextrakt 1 : 4	+
		36	13	vierter	Serumextrakt 1 : 10	—

Es ist in Versuch 7:

0,1 ccm Serum entsprechend 1 : 200000 mg Atropin.
1 ccm Serum entsprechend 1 : 20000 mg Atropin.

In Versuch 8:

0,25 ccm S.E. entsprechend 1 : 80000 mg Atropin.
1 ccm S.E. entsprechend 1 : 20000 mg Atropin.

Die auf Atropin berechnete Wirksamkeit des Extraktes ist der seines Ausgangsserums völlig gleich, was sich auch noch in anderen Versuchsreihen bestätigte.

Damit ist die anfangs gestellte Frage dahin entschieden, daß die Muskarinentgiftung des Herzens durch extrahierbare, in Alkohol lösliche Stoffe bedingt ist.

Weiterhin ist zu untersuchen, ob die atropinähnliche Wirkung — gleich den anderen von H. Freund[1]) untersuchten pharmakologischen Wirkungen des Serums — erst bei der Gerinnung durch den Zerfall von Blutplättchen entsteht, oder ob sie schon in dem im Körper strömenden Blut präformiert ist.

Da es keine gerinnungshemmenden Mittel gibt, die nicht das Plasma verändern und das isolierte Froschherz schwer schädigen, so war der einzig gangbare Weg zur Beantwortung dieser Frage die Methode des Alkoholauszuges auch des frischen Blutes. Diese Methode konnte verwandt werden, nachdem wir den Beweis erbracht hatten, daß alle wirksamen Bestandteile auf den alkoholischen Extrakt übergehen. Der Frischblutextrakt wurde in folgender Weise hergestellt:

1) H. Freund, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 87, S. 266.

Man läßt Blut aus dem Blutgefäß (Carotis beim Kaninchen, Cubitalvene durch weite Kanüle beim Menschen) direkt in Alkohol fließen. Dadurch werden die Zellen zerstört, das Eiweiß gefällt und gleichzeitig etwaige Fermente, wie sie beim Blutplättchen- und Leukocytenzerfall entstehen, gehemmt. Filtriert man dann und dampft bei 50° zur Trockenheit ein, so kann man den Rückstand durch nochmaliges Lösen in absolutem Alkohol oder Chloroform von den nur wasserlöslichen Bestandteilen trennen; nach abermaligem Eindampfen bei 50° und Aufnahme mit soviel Ringer, wie der verwandten Blutmenge entspricht, hat man dann die Gesamtmenge der wirksamen Substanzen (abgesehen von den geringen Verlusten beim Filtrieren) in Lösung.

Bei den ersten Versuchen, die mit dem Frischblutextrakt vom Kaninchen, unserem bisherigen Versuchstier, unternommen wurden, zeigte es sich, daß dies nicht verwendbar ist. Der Grund liegt in dem Kalireichtum der Kaninchenblutkörperchen, der durch den Ca-Gehalt der normalen Ringerlösung nicht ausgeglichen wurde. Das Kurvenbild, das die mit Frischblutextrakt gespeisten Herzen schrieben, entsprach auch völlig dem z. B. von Zondek[1]) angegebenen Stillstand in Ca-armer Ringerlösung. Die Giftwirkung des Frischblutextraktes vom Kaninchen ließ sich denn auch aufheben, wenn der Ca-Gehalt der Ringerlösung vermehrt wurde. Die in folgendem Versuch 9 verwandte Ca-reiche Ringerlösung enthielt 0,15 % $CaCl_2$ statt des normalen Gehaltes von 0,025 %.

Nr.	Datum	Zustand des Herzens vor der Vergiftung		Muskarinstillstand	Konzentration der entgiftenden Lösung	Erfolg
		Pulszahl	Pulshöhe in mm			
1	19. III. 1921	39	11	erster	Frischblutextrakt 1 : 4 in Ca-reicher Ringerlösung	+
		30	12	zweiter	Ca-reiche Ringerlösung 1 : 4	+
		42	9	—	Auf Zugabe von 0,5 ccm Frischblutextrakt steht das nichtmuskarinvergiftete Herz still	

Die Herzschädigung durch Frischblutextrakt vom Kaninchenblut kommt also in einer Ca-reichen Ringerlösung nicht zur Geltung.

Im Gegensatz zu dem Frischblutextrakt vom Kaninchen erwies sich das von Katzenblut und menschlichem Blut als geeignet für unsere Methode der Frischblutextraktuntersuchung.

1) Zondek, a. a. O.

Die Untersuchung des menschlichen Blutes erschien um so wichtiger, als Kirste in einem Selbstversuch nachgewiesen hatte, daß die Wirksamkeit des Serums der gleichen Versuchsperson sehr schwankt. Sein eigenes Serum, bei der ersten Untersuchung unwirksam, erwies sich nach einer sportlichen Betätigung und intensiven Sonnenbestrahlung des Körpers als wirksam.

Wechselte also die Wirksamkeit des Serums, so mußte der Grund dazu im Blute selbst liegen. Dies zu untersuchen ist uns dadurch ermöglicht, daß bei unserer Methode die nachträgliche Entstehung der wirksamen Substanzen außerhalb der Blutbahn verhindert ist.

Zunächst sei ein Selbstversuch erwähnt, der zeigt, daß die Wirksamkeit der Frischblutextrakte wechseln kann, und daß sie experimentell beeinflußbar ist. Dieser Versuch ergibt, daß das bei verschiedenen Untersuchungen wirkungslose Frischblutextrakt des Verfassers stark wirksam wurde, nachdem er sich einer Behandlung mit intramuskulären Kaseosaninjektionen unterzogen hatte.

Nr.	Datum	Zustand des Herzens vor der Vergiftung		Muskarinstillstand	Konzentration der entgiftenden Lösung	Erfolg
		Pulszahl	Pulshöhe in mm			
10	5. III. 1921	42	11	erster	1:80 Mill. Atropin	+
		39	11	zweiter	1:100 Mill. Atropin	−
		39	9	dritter	Frischblutextrakt 1:2	−
11	14. III. 1921	36	14	erster	1:40 Mill. Atropin	+
		34	11	zweiter	1:60 Mill. Atropin	−
		36	14	dritter	Frischblutextrakt 1:2 (nach der 3. Kaseosaninjektion)	+
12	23. III. 1921	39	12	erster	1:80 Mill. Atropin	+
		36	9	zweiter	1:100 Mill. Atropin	−
		33	10	dritter	Frischblutextrakt 1:2 (nach der 4. Kaseosaninjektion)	+

In gleichem Sinne sprechen hier unternommene Versuche, die von Freund mitgeteilt sind, der die Frage des Entstehens der verschiedenen Formen der Serumwirksamkeit nach Proteinkörpertherapie bearbeitet hat.

Von klinischer Bedeutung kann die Prüfung der Frage werden, ob der Frischblutextrakt von gesunden Individuen in der Norm negativ ist, und ob und wann er positiv werden kann. Es sei hier gleich bemerkt, daß die Grenze des »Normalen« hier wie überall keine feststehende ist, daß infolge von überstandenen Krankheiten, sowie auch wie bei Kirstes Versuch intensiver Sonnenbestrahlung (s. o.) bei »Gesunden« eine positive Reaktion auftreten kann. Zunächst wurden Versuchsreihen an normalen Individuen vorgenommen. Der Frischblutextrakt des Blutes von 10 normalen Versuchspersonen erwies sich als wirkungslos.

Nun seien einige Versuchsreihen angeführt, in denen der alkoholische Extrakt des frischen Blutes auch von kranken Personen keine Aufhebung des Muskarinstillstandes herbeiführte.

Nr.	Datum	Zustand des Herzens vor der Vergiftung		Konzentration der entgiftenden Lösung	Erfolg
		Pulszahl	Pulshöhe in mm		
13	25. III. 1921	36	14	1 : 2 Frischblutextrakt eines Kranken mit Polycytämie	—
14	2. IV. 1921	30	18	1 : 2 Frischblutextrakt eines Kranken mit einem kompensierten Vitium cordis	—
15	15. IV. 1921	25	12	1 : 2 Frischblutextrakt eines Kranken mit Arthritis urica	—
16	18. V. 1921	34	18	1 : 2 Frischblutextrakt eines Kranken mit Lebercirrhose	—
17	25. V. 1921	32	16	1 : 2 Frischblutextrakt eines Kranken mit Nephritis mit Hypertonie	—

Der Übersichtlichkeit halber sind in obigen Protokollen die Versuche über die Atropinempfindlichkeit der Herzen nicht erwähnt, die sich bei sämtlichen Präparaten zwischen 1 : 50 Mill. und 1 : 120 Mill. bewegte. Auch wurde in diesen Versuchen das Überschreiten der Reizschwelle einer an sich unterschwelligen Atropinmenge durch Zusatz des an sich auch unwirksamen Frischblutextraktes nur einmal, und zwar bei dem Frischblutextrakt des Vitium cordis beobachtet.

Es folgen nun die Versuche, in denen der Frischblutextrakt eine positive Wirkung entfaltete, an die ein Versuch von klinisch zweifelhafter Diagnose angeschlossen sei, der vielleicht für spätere Untersuchungen von Wichtigkeit werden kann.

Nr.	Datum	Zustand des Herzens vor der Vergiftung		Konzentration der entgiftenden Lösung	Erfolg
		Pulszahl	Pulshöhe in mm		
18	20. III. 1921	28	18	1 : 2 Frischblutextrakt eines Kranken mit einer frischen Apoplexie	+
19	22. III. 1921	28	14	1 : 2 Frischblutextrakt eines Kranken mit Lues III	+
		26	12	1 : 2 Frischblutextrakt eines Kranken mit alter (latenter) Lues	+
20	18. IV. 1921	36	12	1 : 2 Frischblutextrakt einer Graviden (M. VIII)	+
21	19. IV. 1921	38	18	1 : 2 Frischblutextrakt einer Graviden (M. IX)	+
22	19. IV. 1921	36	18	1 : 2 Frischblutextrakt einer Graviden (M. VI)	+
23	2. V. 1921	32	16	1 : 2 Frischblutextrakt eines Kranken mit fieberhafter Bronchitis	+
24	14. V. 1921	28	14	1 : 2 Frischblutextrakt eines Kranken mit akuter Infektion (Pneumonie)	+
25	24. V. 1921	26	18	1 : 2 Frischblutextrakt eines Kranken mit frischer Endocarditis	+
26	28. V. 1921	36	14	1 : 2 Frischblutextrakt eines Kranken mit aktiver Tbc. pulm.	+
27	18. IV. 1921	36	12	1 : 2 Frischblutextrakt eines Kranken mit perniziöser Anämie	+
28	2. VI. 1921	14	12	1 : 2 Frischblutextrakt eines Kranken mit Ca. ventriculi	+
		18	12	1 : 2 Frischblutextrakt eines Kranken mit Ca. pylori	+
29	4. VI. 1921	28	10	1 : 2 Frischblutextrakt eines Kranken mit Ca. recti	+
		28	10	1 : 2 Frischblutextrakt eines Kranken Differentialdiagnose zwischen Ca. hepatis und Zirrhosis hepatis. Später auch klinisch einwandfrei als Zirrhosis diagnostiziert	– (!)

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich dahin zusammenfassen, daß die atropinähnliche Wirkung des Serums den alkohollöslichen Bestandteilen zukommt.

Auf dieser Grundlage konnte eine Methode ausgearbeitet werden, mit der es gelang, den Nachweis solcher Substanzen auch im strömenden Blut des Menschen zu führen. Das Blut 10 normaler Versuchspersonen enthielt diese Substanzen im allgemeinen nicht, war also unwirksam. Ebenso wurde das Blut von 6 untersuchten Kranken unwirksam gefunden. Bei 10 anderen Kranken, besonders in Fällen, bei denen mit erhöhtem Eiweißzerfall zu rechnen ist, und bei Gravidität wurde eine positive Wirkung beobachtet. Besonders hervorgehoben sei der positive Ausfall der Reaktion noch bei frischen Infektionskrankheiten und bei Karzinomen.

Ob diesen Reaktionen eine klinische Bedeutung zukommt, ist aus der Anzahl der bis jetzt untersuchten Fälle noch nicht erkennbar.

VI.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig.
(Direktor: Prof. Strümpell.)

Zur Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten.

Von
Dr. **F. Raue.**

In mehreren Arbeiten hat Fåhräus die Aufmerksamkeit auf ein Phänomen gelenkt, das vielleicht berufen ist, auch differentialdiagnostisch eine gewisse Rolle zu spielen. Im Jahre 1918 wies Fåhräus darauf hin, daß unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten im Blutplasma eine ganz verschiedene ist. Während er im Plasma der Schwangeren eine starke Beschleunigung der S.G. fand, senkten sich im Plasma der Neugeborenen die Erythrocyten nur sehr langsam. Die S.G. im normalen Plasma lag zwischen diesen beiden Werten. Seine Untersuchungen konnten von zahlreichen Autoren (Linzenmeier, v. Oettingen, Starlinger u. a.) bestätigt werden. Weitere Versuche zeigten dann, daß die Beschleunigung der S.G. nicht nur dem Gravidenplasma zukommt, sondern auch bei einer ganzen Reihe pathologischer Zustände sehr konstant vorhanden ist. Besonders hervorgehoben wurden von Plaut, Popper und Wagner u. a. die luetischen Erkrankungen, die floriden Formen der Sekundärlues und die Metalues. Ferner wurde sie z. B. gefunden bei Nephrosen und Diabetes mellitus.

Als Ursache der beschleunigten S.G. wurde die erhöhte Agglutinationsfähigkeit der Erythrocyten erkannt. In weiteren Untersuchungen von Hoeber, Linzenmeier, Starlinger u. a. wurde festgestellt, daß die erhöhte Fähigkeit zu agglutinieren und damit die Beschleunigung der S.G. abhängig ist von dem Gehalt des Plasmas an Fibrinogen. Ein hoher Fibrinogengehalt bedingt eine stärkere Beschleuni-

gung der S.G., ein verringerter Fibrinogengehalt eine geringe S.G. Aber nicht nur das Fibrinoglobulin, sondern auch andere Eiweißkörper sind, wie Linzenmeier zeigte, imstande, die S.G. zu beschleunigen, so das Histon und das Protamin, während Albumin und Pepton indifferent sind.

Die weitere Frage, die man sich vorlegen mußte, war nun: durch welche chemischen oder chemisch-physikalischen Veränderungen am Blutplasma oder an den Erythrocyten wurde die Agglutination und damit die Beschleunigung der S.G. hervorgerufen? In Untersuchungen, die Fåhräus unter Hoebers Leitung ausgeführt hat, führte er die Ursache für die Agglutination der Erythrocyten auf eine starke Entladung der negativ geladenen Erythrocyten zurück. Im Verfolg dieses Gedankenganges stellte sich Linzenmeier die Aufgabe, die im Plasma befindliche senkungsbeschleunigende Substanz aus demselben zu entfernen. Sollten die negativ geladenen Erythrocyten von dieser Substanz entladen werden, so muß die Substanz selbst positiv geladen sein, und es mußte gelingen, diese Substanz durch Stoffe, die auch sonst positiv geladene Substanzen adsorbieren, zu entfernen und damit die S.G. zu verringern; andererseits durften Stoffe, die negativ geladene Substanzen adsorbieren, nach Behandlung des Plasmas mit diesen Stoffen keinen Einfluß auf die S.G. der Erythrocyten ausüben. In der Tat konnte Linzenmeier in seinen interessanten Untersuchungen diese Annahme bestätigen. Daß nicht allein die Fibrinogenkomponente des Plasmas einen Einfluß auf die Senkungsbeschleunigung der Erythrocyten ausübt, weist auch v. Oettingen in seinen Versuchen nach. Der Unterschied in der S.G. der Erythrocyten im Blut der Schwangeren und der Neugeborenen ist nicht nur im Plasma, sondern auch, wenn auch in viel geringerem Maße, im Serum zu finden. v. Oettingen sieht in der Veränderung der Stabilität des Blutplasmas die primäre Ursache für die SG. der Erythrocyten.

Aufbauend auf die Theorie von Herzfeld und Klinger sucht Starlinger die Senkungsbeschleunigung der Erythrocyten zu erklären. Nach Herzfeld und Klinger beruht die Stabilität kolloidaler Eiweißlösungen darauf, daß die an sich unlöslichen Eiweißmoleküle durch wasserlösliche Eiweißspaltprodukte wasserbenetzbar werden und damit in Suspension bleiben. Durch Zusätze, welche die wasserlösliche Polypeptidzone entfernen, wie z. B. durch Säuren oder durch Salze, wird die Stabilität der Eiweißmoleküle aufgehoben, und es tritt eine Fällung des Eiweißes auf. In der gleichen Art sollen sich auch Bakterien und Blutkörperchenaufschwemmungen verhalten. Herzfeld und Klinger übertragen ihre Erklärung der Ausfällung von kolloidalen Eiweißlösungen auch auf die

Agglutination von Bakterien und Erythrocyten. Doch machen sie für die Erythrocyten gewisse Einschränkungen, da z. B. gesättigte Kochsalz- und Magnesiumsulfatlösung, die kolloidale Eiweißlösungen sofort ausflocken, aber keine Agglutination der Erythrocyten bewirken. Nach dieser von Herzfeld und Klinger aufgestellten Theorie steht der Dispersitätsgrad der in Lösung zu haltenden Eiweißkörper im umgekehrten Verhältnis zur Menge der adsorbierten Polypeptide. Starlinger schließt deshalb: da das Fibrinogen als erste Stufe beim Abbau des Organeiweißes den höchst molekularen Eiweißkörper des Blutes darstellt und sich infolge seiner geringen Dispersität nur sehr schwer in Suspension halten kann, muß es eine große Menge hochdisperser Eiweißabbauprodukte adsorbieren. Diese Abbauprodukte entzieht es den Erythrocyten und daher steigt bei diesen die Tendenz der Agglutination. Es muß also die Höhe der Fibrinogenmenge im Plasma parallel gehen mit der Beschleunigung der S.G. der Erythrocyten. Dies hat auch Starlinger in zahlreichen Versuchen gezeigt. Ferner mußte eine Vermehrung der Polypeptide durch hydrolytisches Aufspalten der Eiweißkörper zu einer erhöhten Stabilität führen. Auch das fand Starlinger bestätigt.

Einen Einblick in die Vorgänge, die wirksam sind bei der Veränderung der S.G. der Erythrocyten mußte man erhalten, wenn man versuchte, unter möglichst leicht übersehbaren und gut definierbaren chemischen Bedingungen die Senkung der Erythrocyten zu beobachten. György prüfte in zahlreichen Untersuchungen die Einwirkung der Elektrolyte und Nichtelektrolyte auf die S.G. der Erythrocyten und fand aber dabei weder bei den Elektrolyten noch bei den Nichtelektrolyten wesentliche Unterschiede in der Beschleunigung der S.G., ebenso auch keine Verschiebungen beim Vergleich der einzelnen Elektrolyte untereinander.

Ausgehend von der Beobachtung, daß in der S.G. der Erythrocyten in physiologischer Traubenzuckerlösung und in physiologischer Kochsalzlösung (vgl. Tabelle 1) ein evidenter Unterschied liegt, untersuchten wir den Einfluß einer Reihe von chemischen Körpern, Elektrolyten und Nichtelektrolyten, um festzustellen, ob sich unter bestimmten Bedingungen ein Einfluß dieser chemischen Körper auf die S.G. geltend macht und sich dabei gewisse Gesetzmäßigkeiten ableiten lassen, die Rückschlüsse auf die Art des Vorgangs ermöglichen, der zur Veränderung der S.G. führt.

Zur Methodik sei kurz bemerkt, daß wir gewöhnlich 0,2 ccm Blutkörperchen (von defibriniertem und zentrifugiertem Blut) zu 3 ccm Suspensionsflüssigkeit benützt haben und dann gleichmäßig umschüttelten. Gemessen wurde die von Blutkörperchen freie Flüssigkeitsschicht, ausgedrückt in Millimetern. Die näheren Angaben sind jeweils auf den Tabellen gemacht.

Tabelle 1.

	5	10	20	30	60	120	180	240	300
	Minuten								
Normalzitratplasma	0	0	1	2	3	5	7	28	28
5,4%ige Traubenzuckerlösung	25	26	26	26	26	26	26	26	26
0,9%ige Kochsalzlösung . . .	0	0	0	1	3	6	10	16	19

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, senken sich die Erythrocyten in physiologischer Traubenzuckerlösung sehr schnell, viel schneller wie dieselben Erythrocyten, suspendiert in Zitratnormalplasma. Bei genauerem Beobachten des Vorganges sehen wir, daß die Erythrocyten in Traubenzuckerlösung sich zuerst zu kleinen, dann größeren Flöckchen zusammenballen, agglutinieren. Im Mikroskop liegen die Erythrocyten in kleineren und größeren Geldrollen oder Häufchen zusammengeballt. Die Stärke der Konzentration der Traubenzuckerlösung spielte eine gewisse, aber keine wesentliche Rolle bei dem Agglutinationsvorgang; schwache Konzentrationen wirken im Vergleich zu der stark beschleunigten Wirkung mittlerer und höherer Konzentrationen mäßig hemmend. In physiologischer Kochsalzlösung jedoch finden wir ein langsames Senken der Erythrocyten, langsamer wie im Normalzitratplasma. Die Suspension der Erythrocyten bleibt ganz gleichmäßig, eine Agglutination ist nicht wahrzunehmen. Auch im Mikroskop sieht man kein Zusammenballen; jeder Erythrocyt liegt isoliert als kleine Scheibe sichtbar. Die hemmende Wirkung des Kochsalzes auf die S.G. der Erythrocyten ist beträchtlich (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2.

		10	20	30
		Minuten		
3,7 ccm 5,4%ige Traubenzuckerlösung + 0,3 ccm Blutkörperchen	—	32	34	34
3,7 ccm 5,4%ige Traubenzuckerlösung + 0,3 ccm Blutkörperchen	+ 0,4 ccm 0,9%ige NaCl-Lösung	0	2	2
3,7 ccm 5,4%ige Traubenzuckerlösung + 0,3 ccm Blutkörperchen	+ 0,2 ccm 0,9%ige NaCl-Lösung	1	25	27
3,7 ccm 5,4%ige Traubenzuckerlösung + 0,3 ccm Blutkörperchen	+ 0,1 ccm 0,9%ige NaCl-Lösung	31	34	34
3,7 ccm 5,4%ige Traubenzuckerlösung + 0,3 ccm Blutkörperchen	+ 0,05 ccm 0,9%ige NaCl-Lösung	33	35	35

Schon 0,0018 g Kochsalz auf 4 ccm Traubenzuckerlösung genügen, um einen deutlich hemmenden Einfluß auf die S.G. auszuüben.

Dies wird uns von Wichtigkeit sein, wenn wir jetzt zur systematischen Prüfung einer Reihe von Nichtelektrolyten übergehen. Wenn wir dabei als Verdünnungsmittel Kochsalzlösung benutzen, so wird infolge der stark hemmenden Wirkung dieser Lösung jeder eventuell vorhandene Unterschied in der Beeinflussung der S.G. der Nichtelektrolyte verwischt werden. Wir benützen daher als Verdünnungsmittel 5,4%ige Traubenzuckerlösung. Den wesentlichen Unterschied, ob wir die Nichtelektrolyte in physiologischer Kochsalzlösung oder in physiologischer Traubenzuckerlösung untersuchen, erkennen wir aus Tabelle 3.

Tabelle 3.

	5 Minuten	10 Minuten	20 Minuten	60 Minuten		5 Minuten	10 Minuten	20 Minuten	60 Minuten
Azeton 1 : 10. Konz. in 5,4%iger Traubenzuckerlösung	25	25	25	25	Azeton 1 : 10. Konz. in 0,9%iger NaCl-Lösung	0	0	1	3
Azeton 1 : 20. Konz. in 5,4%iger Traubenzuckerlösung	25	25	25	25	Azeton 1 : 20. Konz. in 0,9%iger NaCl-Lösung	0	0	1	3
Azeton 1 : 40. Konz. in 5,4%iger Traubenzuckerlösung	25	25	25	25	Azeton 1 : 40. Konz. in 0,9%iger NaCl-Lösung	0	0	1	3
Azeton 1 : 80. Konz. in 5,4%iger Traubenzuckerlösung	25	25	25	25	Azeton 1 : 80. Konz. in 0,9%iger NaCl-Lösung	0	0	1	3
5,4%ige Traubenzuckerlösung	26	27	27	27	0,9%ige NaCl-Lösung	0	0	1	3

Haben die Nichtelektrolyte in Traubenzuckerlösung einen hemmenden Einfluß wie in Kochsalzlösung, so wird sich dies in einer verlangsamten Senkung kundtun. Wirken sie ähnlich wie Traubenzuckerlösung, so wird kein Unterschied zwischen ihnen und der reinen Traubenzuckerlösung festzustellen sein.

Der Vergleich einiger Zuckerlösungen untereinander (Tabelle 4) ergibt, daß sowohl Traubenzuckerlösung wie Fruchtzucker- und Rohrzuckerlösung stark beschleunigend auf die S.G. der Erythrocyten wirken. Bei Lävulose und Rohrzucker ist wie bei Traubenzucker ein schnelles Zusammenballen der Erythrocyten wahrzunehmen.

Tabelle 4.

	Konzentration in %	5	10	20	30		Konzentration in %	5	10	20	30
		Minuten						Minuten			
Traubenzucker	3	9	21	23	23	Lävulose	3	13	21	27	29
	5	22	22	22	23		5	22	23	23	24
	20	22	22	26	26		20	2	4	21	26

	Konzentration in %	5	10	20	30
		Minuten			
Rohrzucker	3	0	4	17	20
	5	22	24	25	26
	20	26	26	26	26

Auch bei der Untersuchung von Kampfer, Äther, Chloroform und Azeton in steigernder Konzentration in Traubenzuckerlösung finden wir ein schnelles Senken der Erythrocyten. Ein wesentlicher Unterschied in der Wirkung der einzelnen Stoffe untereinander ist jedoch nicht nachweisbar (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5.

	Konzentration	5	10		Konzentration	5	10	20
		Min.				Minuten		
Kampfer in 5,4%iger Traubenzuckerlösung	1/2 ges.	27	27	Äther in 5,4%iger Traubenzuckerlösung	1/2 ges.	22	23	23
	1/5 »	28	28		1/5 »	22	23	23
	1/10 »	26	27		1/10 »	21	22	23
	1/20 »	27	27		1/20 »	22	23	23
5,4%ige Traubenzuckerlösung	—	26	27	5,4%ige Traubenzuckerlösung	—	22	22	23

	Konzentration	5	10		Konzentration	5	10	20	60
		Min.				Minuten			
Chloroform in 5,4%iger Traubenzuckerlösung	1/2 ges.	22	22	Azeton in 5,4%iger Traubenzuckerlösung	1/10	25	25	25	25
	1/5 »	23	23		1/20	25	25	25	25
	1/10 »	23	23		1/40	25	25	25	25
	1/20 »	23	23		1/80	25	25	25	25
5,4%ige Traubenzuckerlösung	—	25	25	5,4%ige Traubenzuckerlösung	—	26	27	27	27

Kleine Differenzen könnten durch die senkungsbeschleunigende Wirkung der Traubenzuckerlösung verdeckt sein.

Die in Tabelle 6 untersuchten Alkohole in steigernder Konzentration verändern nicht nennenswert die senkungsbeschleunigende Wirkung der Traubenzuckerlösung. Methylalkohol wirkt in stärkerer Konzentration wenig hemmend, Amylalkohol eher etwas beschleunigend.

Tabelle 6.

	Konzentration	5 Minuten	10 Minuten	20 Minuten		Konzentration	5 Minuten	10 Minuten	20 Minuten
Methylalkohol in 5,4%iger Traubenzuckerlösung	1/10	20	23	24	Äthylalkohol in 5,4%iger Traubenzuckerlösung	1/10	23	24	24
	1/20	25	25	26		1/20	24	24	24
	1/40	25	26	26		1/40	23	24	24
	1/80	24	25	25		1/80	25	25	25
5,4%ige Traubenzuckerlösung	—	25	26	26					

	Konzentration	5 Minuten	10 Minuten	20 Minuten
Amylalkohol in 5,4%iger Traubenzuckerlösung	1/2 ges.	27	28	28
	1/6 »	27	27	27
	1/12 »	26	26	26
	1/24 »	26	26	26
5,4%ige Traubenzuckerlösung	—	26	26	26

Unsere bisherigen Ergebnisse zeigen, daß die Nichtelektrolyte keinen wesentlichen Einfluß auf die sich in Traubenzuckerlösung rasch senkenden Erythrocyten ausüben; ganz andere Verhältnisse werden uns die Versuche über den Einfluß der Elektrolyte ergeben.

Auch hier benutzen wir als Verdünnungsflüssigkeit 5,4%ige Traubenzuckerlösung und wollen feststellen, ob die Elektrolyte im allgemeinen einen hemmenden Einfluß auf die senkungsbeschleunigende Wirkung der Traubenzuckerlösung ausüben, und ob gesetzmäßige Unterschiede bei den einzelnen Elektrolyten zu beobachten sind. Wir prüfen zunächst die Wirkung der Salze. Die Salze wurden in Verdünnungen von n/10, n/30, n/60, n/100, n/200, n/300 und n/500 Lösung untersucht.

In Tabelle 7 werden Salze verglichen, die sich durch die Verschiedenheit ihrer Kationen auszeichnen. Bei einer bestimmten Konzentration des Salzes wird sich seine hemmende Wirkung auf die

Tabelle 7.

	Konzentration	5	10	20	30	40	50	60		Konzentration	5	10	20	30	40	50	60
		Minuten									Minuten						
KCl	n/10	0	0	1	2	2	2	3	NaCl	n/10	1	1	1	2	3	3	3
	n/30	0	0	1	2	2	2	3		n/30	1	1	2	2	3	4	4
	n/60	4	26	27	27	27	27	27		n/60	2	2	20	23	23	24	29
	n/100	14	25	26	27	27	27	27		n/100	3	26	26	27	27	27	27
	n/200	25	27	27	27	27	27	27		n/200	22	26	26	27	27	27	27
	n/300	23	25	25	25	26	26	27		n/300	22	25	26	26	27	27	27
	n/500	24	25	25	26	26	27	27									
$CaCl_2$	n/10	0	0	0	1	2	2	2	$BaCl_2$	n/10	0	0	1	2	2	3	3
	n/30	0	0	1	1	1	1	1		n/30	0	0	1	1	2	3	3
	n/60	0	0	22	23	23	23	23		n/60	0	1	1	1	2	25	25
	n/100	0	12	24	24	24	25	25		n/100	22	24	25	25	25	25	25
	n/200	23	25	25	25	25	25	25		n/200	25	25	25	25	25	25	25
	n/300	23	25	25	25	25	25	25		n/300	25	25	25	25	25	25	25
	n/500	24	25	25	25	25	25	25									

	Konzentration	5	10	20	30	40	50	60
		Minuten						
$MgCl_2$	n/10	0	1	1	1	2	2	3
	n/30	1	1	1	1	2	2	3
	n/60	1	1	1	2	3	6	7
	n/100	1	3	20	24	24	25	25
	n/200	3	22	25	25	25	26	26
	n/300	22	24	25	26	26	26	26
	n/500	26	27	27	27	27	27	27

S.G. gegenüber der beschleunigenden der Traubenzuckerlösung am deutlichsten hervortun. Dies finden wir bei Verwendung von n/60 Salzlösungen. Wir beobachten, daß die einen Salze stärker, die anderen schwächer hemmen. Ordnen wir die einzelnen Kationen nach ihrer die S.G. hemmenden Wirkung in n/60 Lösung, so erhalten wir folgende Reihe:

$$Mg > Ba > Ca > Na > K.$$

Es wirken die zweiwertigen Salze stärker hemmend wie die einwertigen, abnehmend in bestimmter Reihenfolge.

Im folgenden wenden wir uns zur Untersuchung von Salzen, die sich durch die Verschiedenheit ihrer Anionen auszeichnen. Auch sie kamen in der gleichen fallenden Konzentration in 5,4%iger Traubenzuckerlösung zur Verwendung (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8.

	Konzentration	5	10	20	30	40	50	60
		Minuten						
Na_2SO_4	n/10	0	1	2	3	3	4	5
	n/30	0	1	2	3	4	4	5
	n/60	25	25	26	26	26	26	26
	n/100	25	25	26	26	26	26	26
	n/200	25	25	26	26	26	26	26
	n/300	25	25	26	26	26	26	26
	n/500	25	25	26	26	26	26	26
Na-Aceticum	n/10	0	0	1	2	2	2	3
	n/30	1	2	2	2	2	2	3
	n/60	8	25	26	26	26	26	26
	n/100	23	26	26	26	26	26	26
	n/200	24	26	26	26	26	26	26
	n/300	24	26	26	26	26	26	26
	n/500	24	25	25	26	26	26	26
$NaNO_3$	n/10	0	0	0	2	2	3	4
	n/30	0	0	0	2	2	3	4
	n/60	2	23	25	25	26	26	26
	n/100	23	25	25	25	26	26	26
	n/200	25	26	26	27	27	27	27
	n/300	25	26	26	27	27	27	27
	n/500	25	26	26	27	27	27	27

	Konzentration	5	10	20	30	40	50	60
		Minuten						
Na-Citricum	n/10	0	0	1	1	1	2	3
	n/30	1	2	5	24	27	27	27
	n/60	23	25	26	27	27	27	27
	n/100	25	26	27	27	27	27	27
	n/200	25	26	27	27	27	27	27
	n/300	27	28	28	28	28	28	28
	n/500	23	25	26	26	26	26	26
NaBr	n/10	0	0	0	2	3	4	4
	n/30	0	0	0	2	3	4	4
	n/60	2	24	26	27	27	27	27
	n/100	27	28	28	28	28	28	28
	n/200	26	27	27	27	27	27	27
	n/300	26	26	27	28	28	28	28
	n/500	26	27	27	28	28	28	28
NaCl	n/10	1	1	1	2	3	3	3
	n/30	1	1	2	2	3	4	4
	n/60	2	2	20	23	23	24	29
	n/100	3	26	26	27	27	27	27
	n/200	22	26	26	27	27	27	27
	n/300	22	25	26	26	26	26	26

	Konzentration	5	10	20	30	40	50	60
		Minuten						
NaJ	n/10	0	1	1	2	2	3	3
	n/30	1	2	2	2	3	4	5
	n/60	1	5	24	25	26	27	28
	n/100	22	24	25	25	26	27	27
	n/200	22	26	27	27	27	27	27
	n/300	23	24	25	26	27	27	27
	n/500	25	26	26	26	27	27	27

Auch hier finden wir Unterschiede im Wirkungsgrad der einzelnen Salze, am deutlichsten beim Vergleich in n/30 und n/60 Konzentration. Die Einordnung nach dem Grad der Hemmung von dem stärksten absteigend zum schwächsten ergibt folgende Reihe:

Jodid und Chlorid > Nitrat und Bromid > Azetat > Sulfat > Zitrat.

Die Haloide und Nitrate wirken stärker hemmend wie die Azetate, Sulfate und Zitrate.

Fassen wir die bisherigen Resultate zusammen, so können wir sagen, das ein wesentlicher Unterschied in der Einwirkung der Elektrolyte und Nichtelektrolyte auf die Senkung der Erythrocyten besteht.

Bei der Suspension von Erythrocyten in einer Salzlösung haben wir es mit einer Suspension kolloidaler Komplexe zu tun. Durch Hofmeister, Spiro und Wo. Ostwald sind Untersuchungen angestellt worden über die Wirkungsweise von Elektrolyten auf kolloidale Eiweißkörper, speziell auf Gelatine. Fortgesetzt wurden diese Versuche durch Martin H. Fischer, der fand, daß die gleichen Veränderungen wie bei Gelatine auch bei anderen Eiweißkörpern, z. B. beim Fibrin und beim Muskelgewebe auftreten. Auch schon Hofmeister hatte bei seinen Untersuchungen über die Quellung der Gelatine in Elektrolytlösungen die gleichen Verhältnisse auch bei der Quellung der Tierblase erhalten. Vergleichen wir die dabei erhaltenen Grade der Wirkungsstärke der einzelnen Salze mit der Reihe, die wir bei der Untersuchung der S.G. der Erythrocyten erhalten haben, so läßt sich deutlich eine Übereinstimmung feststellen. Die zweiwertigen Salze wirken stärker quellend auf kolloidale Eiweißlösungen wie die einwertigen und hemmen die S.G. stärker wie diese. Während z. B. in den Versuchen von Hofmeister Tierblase in 10%iger Kochsalzlösung eine Quellung von 1,44 Gewichtsteilen Lösung auf einen Teil lufttrockene Membran zeigt, findet sich in 10%iger Magnesiumchloridlösung eine Quellung von 2,29 Gewichtsteilen Lösung auf einen Teil lufttrockene Membran. In unseren Versuchen erhalten wir in n/60 NaCl-Lösung nach einer Stunde eine Senkung von 29 mm, in n/60 $MgCl_2$-Lösung in einer Stunde eine Senkung von 7 mm. Die gleichen Beziehungen der Quellung von Eiweißkörpern zu der S.G. der Erythrocyten finden wir beim Vergleich der Salze mit wechselnden Anionen. Sulfate, Azetate und Zitrate wirken weniger quellend, sie hemmen die S.G. weniger. Nitrate und Chloride wirken weit stärker quellend; sie hemmen auch die S.G. stärker. Hofmeister findet in 10%iger Na_2SO_4-Lösung eine Qellung der Tierblase von 1,11 Gewichtsteilen Lösung auf einen Teil lufttrockene Membran, in 10%iger NaCl-Lösung eine Quellung von 1,44 Gewichtsteilen Lösung auf einen Teil lufttrockene Membran. Die S.G. ist in unseren Versuchen in n/60 Na_2SO_4-Lösung nach 5 Minuten 25 mm, in n/60 NaCl-Lösung nach 5 Minuten 2 mm.

Die Beziehungen dieser zwei chemisch-physikalischen Vorgänge lassen sich noch weiter verfolgen. Wir prüfen in Tabelle 9 das Verhalten verschiedener Säuren auf die S.G. der Erythrozyten. Die

Säuren werden in fallender Konzentration von n/10 bis n/300 Lösung in 5,4 %iger Traubenzuckerlösung verwandt.

Tabelle 9.

	Konzentration	5 Minuten	10 Minuten	20 Minuten	30 Minuten		Konzentration	5 Minuten	10 Minuten	20 Minuten
H_2SO_4	n/10	H	H	H	H	Zitronensäure	n/10	H	H	H
	n/100	22	22	22	22		n/100	5	17	22
	n/150	—	22	23	23		n/150	6	17	22
	n/200	—	19	21	22		n/200	18	22	22
	n/250	—	21	22	23		n/250	16	19	21
	n/300	17	18	19	20		n/300	13	16	20

	Konzentration	5 Minuten	10 Minuten	20 Minuten	30 Minuten		Konzentration	5 Minuten	10 Minuten	20 Minuten	30 Minuten
Essigsäure	n/10	H	H	H	H	HNO_3	n/10	H	H	H	H
	n/100	7	17	23	24		n/100	0	0	0	0
	n/150	7	12	20	24		n/150	0	0	1	25
	n/200	10	16	23	24		n/200	6	25	26	26
	n/250	8	15	20	22		n/250	24	25	26	26
	n/300	11	18	21	24		n/300	24	25	26	26

	Konzentration	5 Minuten	10 Minuten	20 Minuten	30 Minuten
HCl	n/10	H	H	H	H
	n/100	0	0	0	2
	n/150	0	0	0	3
	n 200	0	0	1	12
	n/250	5	10	16	23
	n/300	9	11	14	18

H = Hämolyse.

Es ergeben sich dabei deutliche Unterschiede in der Wirkung der einzelnen Säuren, und es läßt sich nach dem Stärkegrad der Hemmung der S.G. eine fallende Reihe der Säuren aufstellen, die lautet:


HCl $>$ HNO_3 $>$ Essigsäure und Zitronensäure $>$ H_2SO_4.

Am stärksten hemmend auf die S.G. der Erythrocyten wirkt die Salzsäure, am wenigsten hemmend die Schwefelsäure. Anschließend an die Versuche von Hofmeister hat Wo. Ostwald ausgedehnte

Untersuchungen angestellt über die Wirkung der Säuren auf die Quellungen kolloidaler Eiweißkörper, in seinen Untersuchungen speziell auf die Gelatine. Er fand dabei deutliche Unterschiede im Wirkungsgrad der einzelnen Säuren, und zwar ergab sich eine bestimmte Reihenfolge von der stark quellenden Wirkung abnehmend zur schwach quellend wirkenden. Darnach verhalten sich die Säuren folgendermaßen:



$$HCl > HNO_3 > \text{Essigsäure} > H_2SO_4 > \text{Borsäure}.$$

Die quellende Wirkung der Säuren auf Eiweißkörper erfolgt also in derselben Reihenfolge, wie sie die S.G. hemmen.

Die Säurequellung der Gelatine, ebenso wie die des Fibrins kann, wie Martin H. Fischer nachweisen konnte, durch Salze herabgesetzt werden, und zwar wirken Chloride, Bromide und Nitrate weniger stark entquellend, Azetate, Zitrate und Sulfate stärker entquellend. Nach unseren bisherigen Resultaten müßten wir also bei Zusatz eines schwefelsauren, zitronensauren und essigsauren Salzes ein schnelleres Senken der in einer Säurelösung suspendierten Erythrocyten, bei Zusatz eines Bromids, Nitrats und Chlorids ein langsameres Senken, und für Erythrocyten in der gleichen Säurelösung, ohne Zusatz eines Salzes, ein noch langsameres Senken erwarten. In der Tat stimmen die Versuchsergebnisse auch damit überein. Eine Ausnahme macht nur das Bromid, das schnell senkt (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10.

		5	10	20	30
		Minuten			
n/200 HCl		0	0	0	1
n/200 HCl	+ 0,1 ccm n/$^1/_2$ Na_2SO_4	23	23	23	23
n/200 HCl	+ 0,1 » n/$^1/_2$ Na-Azetat	26	26	26	26
n/200 HCl	+ 0,1 » n/$^1/_2$ Na-Zitrat	26	26	26	26
n/200 HCl	+ 0,1 » n/$^1/_2$ NaBr	22	24	24	24
n/200 HCl	+ 0,1 » n/$^1/_2$ $NaNO_3$	7	12	15	18
n/200 HCl	+ 0,1 » n/$^1/_2$ NaCl	6	18	21	22
5,4%ige Traubenzuckerlösung		23	23	23	23

In n/200 HCl-Lösung ist die S.G. der Erythrocyten gering. Durch Zusatz von 0,1 ccm n/2 NaCl-Lösung, ebenso wie durch 0,1 ccm n/2 $NaNo_3$-Lösung wird die S.G. deutlich beschleunigt. NaBr, Na_2So_4, Na-Acetat und Na-Zitrat zugesetzt, wirken noch stärker senkungsbeschleunigend und heben sogar die die S.G. hem-

mende Wirkung der HCl-Lösung ganz auf, so daß Werte, wie bei der Senkung in reiner Traubenzuckerlösung erreicht werden.

Aus den Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß die hemmende Wirkung der Elektrolyte auf die S.G. der Erythrocyten parallel geht mit ihrer quellenden Wirkung auf kolloidale Eiweißkörper, und wir folgern, daß eine Komponente für die Ursache der Veränderung der S.G. der Erythrocyten in der Quellung der Protoplasmahülle der Erythrocyten liegt.

Zusammenfassung.

1. Die Untersuchung der Einwirkung der Nichtelektrolyte und der Elektrolyte auf die S.G. der Erythrocyten ergibt deutliche Unterschiede zwischen Elektrolyten und Nichtelektrolyten. Bei den untersuchten Nichtelektrolyten ist ein wesentlicher Einfluß auf die SG. nicht zu erkennen. Die Elektrolyte dagegen üben einen ausgesprochen hemmenden Einfluß auf die S.G. aus.

2. Die Wirkungsstärke der einzelnen untersuchten Elektrolyte ist verschieden. Sie hängt sowohl ab von der Art der vorhandenen Anionen als auch von der Art der Kationen. Es lassen sich dabei sowohl für die Anionen wie für die Kationen bestimmte Reihen nach dem Wirkungsgrad aufstellen.

3. Die hemmende Wirkung der Elektrolyte auf die S.G. der Erythrocyten geht parallel mit ihrer Wirkung auf die Quellung von kolloidalen Eiweißkörpern. Es wird gefolgert, daß ein Faktor für die Veränderung der S.G. der Erythrocyten die Quellung der Protoplasmahülle der Erythrocyten ist.

Literatur.

1. Fåhräus, Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 89. — 2. Linzenmeier, Pflügers Archiv Bd. 181 u. 186. — 3. v. Oettingen, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 118. — 4. Starlinger, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 114. — 5. Plaut, M. m. W. 1920, Bd. 10. — 6. Popper und Wagner, M. Kl. 1920, Bd. 36. — 7. Höber, D. m. W. 1920 Bd. 16. — 8. György, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 115. — 9. Martin H. Fischer, Die Nephritis. — 10. Hofmeister, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 27 u. 28. — 11. Wo. Ostwald, Pflügers Archiv Bd. 108. — 12. Herzfeld und Klinger, Biochem. Zeitschr. Bd. 83 u. 87.

Deutsche Pharmakologische Gesellschaft.

Die nächste Tagung der Gesellschaft findet während der Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte in Leipzig (18. bis 24. September d. J.) statt.

Tagungsort: Pharmakologisches Institut Leipzig.

Vorträge, die in das Programm der Naturforschertagung aufgenommen werden sollen, müssen bis Ende Juni bei Herrn Prof. Dr. Führer-Leipzig angemeldet werden.

Geschäftliche Sitzung: Freitag, 22. September, vormittags 8 30 Uhr. Tagesordnung: Jahresbericht, Ablegung der Jahresrechnung, Verschiedenes.

Der Vorstand

Heffter.

H. Quincke †

Mit dem am 19. Mai im 80. Lebensjahre verstorbenen Professor H. Quincke verliert unser Archiv einen seiner Begründer und treuesten Mitarbeiter.

H. Quincke war besonders berufen zur Mitwirkung an Begründung und Führung dieser Zeitschrift, die so erfolgreich die beiden Disziplinen in ihrer Arbeit verbunden hat, denn ehe er sich der medizinischen Klinik zuwandte, hatte er sich eingehend mit experimentell pharmakologischen Arbeiten beschäftigt. Es waren Beziehungen zu dem Berliner Pharmakologen Mitscherlich, Bruder des Chemikers, die ihn in diese Richtung geführt hatten; seine späteren Arbeiten über Eisentherapie und Eisenstoffwechsel lassen den Nachklang dieser experimentell pharmakologischen Richtung erkennen.

Als Experimentalpatholog hat sich Quincke in wichtigen Arbeiten betätigt. An der Entwicklung der

Lehre von der tierischen Wärmeregulation ist er mit wichtigen Ergebnissen beteiligt durch zwei größere Arbeiten: Über den Einfluß des Zentralnervensystems auf die Wärmebildung im Organismus (Reichert und Dubois Archiv 1869) und weiter durch die Arbeit über die Wärmeregulation beim Murmeltier (Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. 1882). Seine Untersuchungen: Zur Physiologie der Zerebrospinalflüssigkeit (1872, Reichert und Dubois Archiv) sind wichtig als Vorarbeit für spätere, sehr bedeutsame klinische Arbeiten (Spinalpunktion, Meningitis serosa). Noch spät (Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. 1910) hat er schöne experimentelle Untersuchungen über die Luftdruckerkrankungen ausgeführt.

In all diesen experimentellen Arbeiten ist der Kliniker zu erkennen. Die Probleme sind fast stets unmittelbar angeregt durch klinische Beobachtungen. Gerade in der Fruchtbarkeit ist Quincke groß, mit der er sich diese Anregungen durch die Klinik gedeihen läßt; durch die zahlreichen so entstandenen wertvollen Arbeiten steht Quincke in erster Reihe unter denen, welchen wir die Einbürgerung experimenteller Arbeit auf den Kliniken verdanken.

Quincke war geborener experimenteller Forscher: Die Schärfe seiner Beobachtungsgabe ließ ihm nichts entgehen, seine Genauigkeit und Gründlichkeit gab stets die Gewähr, daß nichts zur Sache Gehöriges vernachlässigt werde. Seine Ausdauer ging Hand in Hand mit besonderer Freude an technischen Problemen, die ihn wiederholt, als internen Kliniker, chirurgischen Aufgaben nahe brachte, doch sein Interesse haftete fest an den klinischen Problemen und ließ es nur selten zur selbständigen Verfolgung der experimentellen Aufgabe über die Grenzen des unmittelbaren klinischen Interesses hinaus kommen. So ist sein Werk und seine

Persönlichkeit nach ihrem Werte nur da zu würdigen, wo volles Verständnis für klinische Arbeit besteht; ihre eingehende Besprechung gehört kaum hierher und da eine flüchtige seinem Werte nicht gerecht würde, so muß hierfür auf eine andere Stelle verwiesen werden.

Hier habe ich Dank zu sagen für seine Mitarbeit an dieser Zeitschrift und sein Gedächtnis zu feiern als eines der Bedeutendsten unter denen, die in experimenteller Pathologie daran gearbeitet haben, der Klinik ihre naturwissenschaftliche Grundlage zu festigen und auszubauen.

Baden-Baden, den 28. Mai 1922.

Naunyn.

VII.

Aus dem Institut für vegetative Physiologie und dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.

Physiologische und kolloidchemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestreifter Muskeln.

III. Über den Mechanismus der Coffeinkontraktur.

(Aus dem Institut für vegetative Physiologie der Universität Frankfurt a. M.)

Von

Otto Riesser und S. M. Neuschlosz.

(Mit 1 Kurve.)

In den beiden ersten Mitteilungen[1]) dieser Untersuchungsreihe haben wir uns mit der Erregungskontraktur befaßt. Hier handelte es sich um eine Dauerverkürzung, die durch Erregung eines in der Gegend der Nerveintrittsstelle lokalisierten, trophisch dem Muskel zugehörigen nervösen Elementes ausgelöst wird. Im Azetylcholin lernten wir ein Gift kennen, das elektiv jenes nervöse, als rezeptive Substanz bezeichnete, Element erregt.

In der vorliegenden Arbeit werden wir es mit einer Giftkontraktur zu tun haben, die einen ganz anderen Typus darstellt. Sie gehört in die Klasse der Kontrakturformen, die wir einleitend in der ersten Mitteilung physiologische Säurekontrakturen nannten. Sie sind dadurch gekennzeichnet, daß als Verkürzungssubstanzen dieselben Säuren funktionieren, die auch bei der einfachen Muskelzuckung die Verkürzung bedingen, nämlich Milchsäure und Phosphor-

1) I. Mitteilung: Dieses Archiv 1921, Bd. 91, S. 342. II. Mitteilung: Ebenda 1922, Bd. 92, S. 254.

säure, als Spaltprodukte des Laktacidogens (Embden[1])). Die Erregung der rezeptiven Substanz spielt hier keine Rolle. Dagegen bestehen nahe Beziehungen zu den durch die motorisch-nervöse Erregung ausgelösten Vorgängen.

In der Tat können manche Kontrakturformen dieser Klasse als verzögerte Einzelzuckungen betrachtet werden, bei denen also das Verkürzungsstadium und die Erschlaffung in die Länge gezogen sind.

Wir betrachten die Einzelzuckung des Skelettmuskels als Folge einer auf Reiz ausgelösten plötzlichen Steigerung des auch in der Ruhe langsam verlaufenden Laktacidogenzerfalls und des steilen Anstieges der H-Ionenkonzentration an oder in der Fibrille. Der hierdurch bedingten blitzschnellen Quellungsverkürzung der quergestreiften Fibrille folgt unmittelbar die Erschlaffung in allen den Fällen, wo die sofortige Beseitigung der Säuren gewährleistet ist. In dem Komplex von Vorgängen, welche diese Beseitigung bedingen, muß die Diffusion an erster Stelle genannt werden. Denn angesichts der Tatsache, daß die Erschlaffung bei der Einzelzuckung auch ohne Gegenwart von Sauerstoff vollständig und mit normaler Schnelligkeit verläuft, scheiden Oxydation und Restitution, welch letztere, wie wir durch die Arbeiten von Parnas[2]) und von Meyerhof[3]) wissen, ebenfalls an oxydative Prozesse gebunden ist, als notwendige Faktoren aus[4]), und es bleibt neben der Neutralisation der Säuren lediglich ihre Wegdiffusion vom Ort der Bildung und Verkürzungswirkung übrig. Der Vorgang der Wegdiffusion und damit die Entquellung und Erschlaffung der Muskelfaser wird allerdings nur dann auf die Dauer, d. h. bei wiederholter Reizung, vollständig verlaufen, wenn das Konzentrationsgefälle zwischen dem Ort der Säurebildung und jenen Orten erhalten bleibt, an denen die weitere Beseitigung der Säuren sich vollzieht. Hier setzt die Bedeutung der oxydativen Erholungsprozesse für die Dauerarbeit der Muskeln ein. Wie in dem extremen Fall der Erstickung die Anhäufung der Säuren an den »Erholungsorten« zu frühzeitiger Ermüdungskontraktur führt, so muß jede Behinderung der Säurebeseitigung schließlich eine Hemmung des Säureabflusses und damit eine Verlängerung des Kontraktionsstadiums

1) Embden und Mitarbeiter, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1914, Bd. 93; 1921, Bd. 113.

2) Parnas, Zentralbl. f. Physiol. 1915, Nr. 30.

3) Meyerhof, Pflügers Archiv 1920, Bd. 182, S. 284.

4) Nach neuesten Untersuchungen von Embden und Lawaczek ist allerdings eine anoxydative Restitution mindestens eines Teiles der Phosphorsäure anzunehmen (mündliche Mitteilung Embdens).

bewirken. Die Ermüdungskontraktur ist das klassische Beispiel einer durch relatives Zurückbleiben der Beseitigungsprozesse bedingten Dauerverkürzung. Wenn somit der normale Ablauf der Einzelzuckung an ein bestimmt geregeltes Zusammenspiel der Säurebildungs- und Fortschaffungsvorgänge gebunden ist, so muß die Kontraktur als Folge einer Störung erscheinen, die, an irgendeiner Stelle dieses Zusammenspieles angreifend, das Verhältnis zwischen Intensität der Säurebildung und Säurebeseitigung verändert. Denn es ist leicht ersichtlich, daß die Verlängerung der Quellungsphase, welche die hier betrachteten Kontrakturformen kennzeichnet, ebensowohl eintreten kann durch relative Erhöhung der Säurebildung als Folge vermehrten Laktacidogenzerfalls, wie durch relative Verminderung der Säurebeseitigung, sei es durch Hemmung der Wegdiffusion, sei es durch Herabsetzung oxydativer oder anderer restitutiver Prozesse. Es bieten sich also für den Angriff kontrakturerregender Faktoren eine ganze Reihe verschiedener Möglichkeiten.

Unter den kontrakturerregenden Giften, deren Wirkung in das soeben entwickelte Schema zu passen scheinen, untersuchten wir zunächst das Coffein mit dem Ziel, den Mechanismus seiner Wirkung schärfer zu erfassen. Die charakteristischen Wirkungen dieses Giftes auf den Skelettmuskel, wie sie sich aus den Arbeiten von Dreser[1]), Secher[2]), Jacobj und Golowinski[3]), v. Fürth und Schwarz[4]) und anderen ergeben, lassen sich kurz in folgenden Sätzen darstellen: 1. Bei geringen Konzentrationen erhöht Coffein die isotonische Einzelzuckung des Muskels. 2. Bei periodischer Reizung ermüdet der mit Coffein vergiftete Muskel früher als der normale. 3. Bei höheren Coffeinkonzentrationen gerät der Muskel mehr oder weniger schnell in Kontraktur, die allmählich, bei sehr starken Giftdosen ziemlich schnell, in irreversible Starre übergeht. 4. Die Wirkungen nicht zu hoher Coffeinkonzentrationen sind, auch wenn sie sich in Kontraktur äußern, reversibel.

Schon seit längerer Zeit ist bekannt, daß bei der Coffeinstarre die Säuremenge im Muskel vermehrt ist (Ransom[5])). Diese sowie andere Beobachtungen machen es von vornherein wahrscheinlich, daß

---

1) Dreser, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 50.

2) Secher, Ebenda 1914, Bd. 77, S. 83.

3) Jacobj und Golowinski, Ebenda 1908, Suppl.-Bd. — Golowinski, Ebenda 1915, Bd. 16, S. 235.

4) v. Fürth und Schwarz, Ebenda 1909, Bd. 129, S. 533. — v. Fürth, Ebenda 1896, Bd. 37, S. 387.

5) Ransom, Journ. of Physiology 1911, Bd. 42, S. 144.

das Coffein den Muskelstoffwechsel im Sinne einer vermehrten Säurebildung oder verminderten Säurebeseitigung oder gar in beiden Richtungen zugleich beeinflußt. Sowohl die höhere Zuckung als die leichtere Ermüdbarkeit, schließlich auch die spontane Verkürzung bei Anwendung höherer Konzentrationen, würden sich so leicht erklären.

Bei der experimentellen Prüfung dieser Annahme stellten wir uns auf den Boden der Embdenschen[1]) Theorie, derzufolge Milchsäure und Phosphorsäure als Spaltprodukte des wahrscheinlich mit einer Hexosediphosphorsäure identischen Laktacidogens die Verkürzung des Muskels bedingen. Demnach muß bei der Muskelarbeit ein Verbrauch von Laktacidogen eintreten. In der Tat konnten Embden, Schmitz und Meincke dies auch bei Kaninchen und Hunden nach erschöpfender Arbeit beobachten, während beim Froschmuskel bis vor kurzem der Laktacidogenverbrauch bei der Arbeit nicht festgestellt werden konnte, anscheinend deshalb, weil beim sauerstoffversorgten Froschmuskel die Restitution des Laktacidogens mit dem Verbrauch Schritt hält. Wie Embden auf dem Pharmakologentag in Freiburg im September 1921 mitteilte[2]), ist ihm inzwischen unter geeigneten Versuchsbedingungen auch beim Froschmuskel der Nachweis des Laktacidogenverbrauches bei der Verkürzung gelungen. Wir stellten uns nun die Aufgabe, zu untersuchen, ob die Wirkung des Coffeins mit einer Veränderung des Laktacidogengehaltes der Muskeln einhergeht.

I. Methodik.

Unsere Versuchsanordnung beruhte auf der Anwendung zweier Apparaturen, wie sie von Kopyloff[3]) in Bethes Laboratorium benutzt wurden. In die beiden Apparate kam je ein Gastrocnemius, der in etwa 12—15 ccm mit Sauerstoff reichlich durchströmter Ringerlösung sich befand, und bei geringer Belastung isotonische Zuckungen ausführen konnte. Beide Apparate waren in denselben sekundären Stromkreis eines Schlitteninduktoriums eingeschaltet, dessen primärer Stromkreis mittels eines Pendelunterbrechers in verschiedenem Rhythmus unterbrochen werden konnte. Außer den beiden in den Registrierapparaten befindlichen Muskeln wurde in der Regel noch ein ganzes Bein, mitunter auch beide, in sauerstoffdurchströmter Ringerlösung als Kontrollpräparate in einem einfachen zylindrischen Glasgefäß gehalten. Im Einzelnen gestaltet sich die Verwendung der Muskelteile verschieden, je nach der gestellten Aufgabe. Es konnten

1) Embden und Mitarbeiter, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1911, Bd. 113.
2) Seither veröffentlicht in der Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 127, S. 181.
3) Kopyloff, Pflügers Archiv 1912, Bd. 153, S. 219.

z. B. zunächst beide Gastrocnemii in Coffeinlösung gebracht und nach Eintritt der Coffeinwirkung der eine verarbeitet werden, während der andere in Ringerlösung verbracht und erst nach Aufhebung der Coffeinwirkung untersucht wurde; das Kontrollbein blieb inzwischen in reiner Ringerlösung. Oder man verglich einen Gastrocnemius unter Coffein und bei Reizung mit dem anderen Muskel, der in reiner Ringerlösung mit den gleichen Strömen gereizt wurde, und dem Kontrollbein, das in reiner Ringerlösung oder auch in Coffeinlösung, aber ohne Reizung blieb. Die Protokolle geben jeweils die genauere Anordnung der Versuche.

Entsprechend dem aus der Literatur bekannten Unterschiede in der Wirkung höherer und niederer Coffeinkonzentrationen auf den Muskel haben auch wir mit verschiedenen Giftdosen gearbeitet, wobei wir sowohl Coffein. purum als Coffein. natr. salicyl. benutzten. Die Frösche waren in allen Fällen Temporarien.

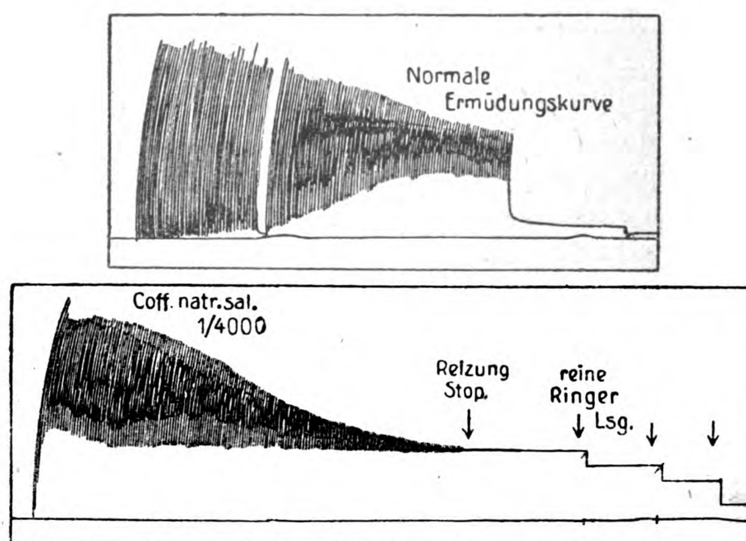
Das Prinzip der von A. C. Wechselmann (bei Embden[1])) ausführlich geschilderten Laktacidogen-Bestimmung beruht auf der von Embden, Griesbach und Schmitz[2]) gefundenen Tatsache, daß bei der Wärmestarre des Muskels ein vollständiger, irreversibler Abbau des Laktacidogens unter Freiwerden der gesamten Milchsäure und Phosphorsäure eintritt. Es wird daher in einer von zwei annähernd gleich großen, genau gewogenen Portionen des zu untersuchenden Muskels von je 0,5—1 g die freie Phosphorsäure sofort bestimmt (als A-H_3PO_4 in unseren Protokollen bezeichnet), in der zweiten dagegen erst nach zweistündigem Erwärmen auf 43—45° in einer 2%igen $NaHCO_3$-Lösung (B-H_3PO_4). Die Differenz B—A-H_3PO_4, von Embden als Laktacidogen-H_3PO_4 bezeichnet, gibt diejenige Menge anorganischer H_3PO_4 an, die während der Wärmestarre frei wurde und vorher im Laktacidogen an Kohlenhydrat gebunden gewesen ist. Die für dieses Verfahren erforderliche Mikromethode der H_3PO_4-Bestimmung ist von Embden[3]) ausgearbeitet und gehört zu den exaktesten quantitativen Methoden der physiologischen Chemie. Bezüglich der Einzelheiten sei auf die zitierten Arbeiten von Embden und seinen Mitarbeitern verwiesen.

II. Der Verlauf der Muskelaktion bei Coffeinvergiftung.

Bevor wir zur Darstellung der Ergebnisse der Laktacidogen-Phosphorsäurebestimmungen übergehen, sollen die von den Gastrocnemii

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie 1921, Bd. 113, S. 146.
2) Ebenda 1914, Bd. 93, S. 1.
3) Ebenda 1921, Bd. 113, S. 138.

aufgezeichneten Muskelkurven näher beschrieben werden. Taucht man den Muskel in eine Ringerlösung, die Coffein. natr. salicyl. 1 : 1000 oder Coffein. pur. 1 : 2000 enthält, so beobachtet man, im Einklang mit den Angaben früherer Untersucher, eine mehr oder weniger bald beginnende, langsame und stetige Verkürzung. Die direkte elektrische Erregbarkeit des Muskels sinkt allmählich ab, um auf der Höhe der Kontraktur schließlich ganz zu erlöschen. Damit ist die Grenze der reversiblen Kontraktur erreicht und es beginnt nunmehr das Stadium der irreversiblen Starre. Alle unsere Untersuchungen beziehen sich lediglich auf den reversiblen Teil der Coffeinwirkung. Es verdient



Oben: Normaler Muskel. Unten: Mit Coffein. natr. salicyl. 1 : 4000 vergifteter Muskel.

hervorgehoben zu werden, daß die Schnelligkeit des Eintritts der Verkürzung und die Intensität ihrer Ausbildung bei sonst gleichen Bedingungen wesentlich abhängt von dem Grad der Verletzung, welche der Muskel bei der Präparation erlitten hat. Je schonender die Herausnahme erfolgte, um so länger dauerte es — mitunter eine Stunde und mehr — bis die Verkürzung begann, die bei selbst ganz geringfügigen Verletzungen des Muskels schon innerhalb weniger Minuten auftritt.

Ganz anders verhält sich der mit geringen Coffeinkonzentrationen vergiftete Muskel, also bei Verwendung von Coffein. natr. salicyl. 1 : 4000 oder Coffein pur. 1 : 8000. In solchen Lösungen tritt innerhalb von Stunden keine spontane Verkürzung ein. Dennoch

zeigt eine Probereizung an der wesentlich gesteigerten Zuckungshöhe, daß das Gift nicht ohne Wirkung ist. Reizt man aber einen solchen Muskel mit rhythmischen Induktionsschlägen, so zeigt sich im Vergleich mit einem im gleichen Stromkreis gereizten normalen Muskel ein charakteristischer Unterschied (siehe Kurve). Während der normale Muskel eine ganze Zeit lang gleichmäßige Zuckungen ausführt und erst nach längerer Zeit eine geringe Ermüdungskontraktur bekommt, steigt beim vergifteten Muskel die Fußpunktlinie der Einzelzuckungen sofort an, die Höhe der Zuckungen nimmt schnell ab und nach Aufhören der Reizung bleibt gewöhnlich eine mehr oder weniger starke Kontraktur bestehen.

III. Das Verhalten der Laktacidogen-Phosphorsäure beim Coffeinvergifteten Muskel.

Wir haben entsprechend den geschilderten Erscheinungen folgende Fälle untersucht: 1. Coffein in hohen, direkt Kontraktur erregenden Dosen. Der Laktacidogengehalt auf der Höhe der Kontraktur wurde verglichen mit dem Laktacidogengehalt nach Erholung des Muskels in reiner Ringerlösung und Verschwinden der Kontraktur und mit dem Laktacidogengehalt von in reiner Ringerlösung gehaltenen Muskeln desselben Tieres. 2. Coffein in niederen Konzentrationen. Der Laktacidogengehalt in rhythmisch gereizten Muskeln wurde verglichen: erstens mit dem der in gleicher Weise gereizten normalen Muskeln, zweitens mit dem Laktacidogengehalt eines zuerst mit Coffein vergifteten, dann in reiner Ringerlösung erholten Muskels, drittens mit dem Laktacidogengehalt von Muskeln, die ungereizt in derselben Coffeinlösung sich befanden, endlich viertens von solchen Muskeln, die in reiner Ringerlösung ohne Reizung gehalten waren. Die Tabellen zeigen die jeweils in einem Versuche gewählten Kombinationen. Von jedem einzelnen Tier wurden besten Falles drei Muskelportionen verarbeitet, meist die beiden Gastrocnemien und ein Bein. Jede Portion erfordert zwei H_3PO_4-Bestimmungen (A- und B-Phosphorsäure), im ganzen also jeder Versuch sechs.

Wie aus der obigen Zusammenstellung der Versuchsaufgaben hervorgeht, haben wir der Erscheinung der Reversibilität besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Wir verstehen darunter die Eigenschaft des mit Coffein vergifteten Muskels, nach Einbringen in reine Ringerlösung wieder in den normalen Zustand zurückzukehren. Die Kontraktur verschwindet und die Zuckungshöhe wird wieder normal. Es mußte von Interesse sein, festzustellen, ob etwaige Änderungen im Laktacidogengehalt nach Coffeinwirkung ebenso rückgängig ge-

macht werden könnten, wie die äußeren Erscheinungen der Kontraktur und der herabgesetzten Arbeitsfähigkeit.

In Tabelle 1 sind die Versuche mit hohen, direkt kontrakturerregenden Coffeinkonzentrationen zusammengestellt.

Aus ihnen geht hervor, daß die Coffeinkontraktur ausnahmslos mit einer erheblichen Verminderung der Laktaeidogenphosphorsäure einhergeht. Was die absoluten Zahlen der Phosphorsäurewerte betrifft, so ist daran zu denken, daß ein Teil

Tabelle

Höhere Coffein-

Nr. und Datum	Normalmuskel					Coffeinmuskel		
	Dauer des Verbleibs in Ringerlösung	A-H_3PO_4 in %	B-H_3PO_4 in %	L-H_3PO_4 in %	Trockensubstanz in %	Konzentration	Dauer der Einwirkung	A-H_3PO_4
R_2 29. XII. 1920	1 Stunde	0,3041	0,3743	**0,0702**	21,2	Coffein. natr. salicyl. 1:1000	1 Stunde	0,3250
R_3 31. XII. 1920	—	—	—	—	—	Coffein. natr. salicyl. 1:1000	1 Stunde	0,3049
R_6 9. II. 1921	1 Stunde 30 Minuten	0,3042	0,3822	**0,0780**	23,2	Coffein. natr. salicyl. 1:1000	—	0,3030
R_8 1. III. 1921	3 Stunden	0,2816	0,3891	**0,1075**	19,9	Coffein. pur. 1:2000	1 Stunde 25 Minuten	0,2866
N_9 26. VIII. 1920	6 Stunden 45 Minuten	0,2654	0,4152	**0,1498**	20,1	Coffein. natr. salicyl. 1:1000	4 Stunden	0,3182
N_{11} 2. IX. 1920	3 Stunden 20 Minuten	0,1990	0,3610	**0,1620**	22,7	Coffein. natr. salicyl. 1:1000	2 Stunden 30 Minuten	0,2697
N_{12} 4. IX. 1920	3 Stunden 40 Minuten	0,2143	0,3785	**0,1642**	20,0	Coffein. natr. salicyl. 1:1000	3 Stunden	0,2700
N_{13} 7. IX. 1920	3 Stunden	0,2866	0,4406	**0,1540**	20,1	Coffein. natr. salicyl. 1:1000	2 Stunden	0,3118

der präformierten bzw. der neugebildeten, freien anorganischen Phosphorsäure in die umgebende Ringerlösung diffundiert. Zwar kann es sich angesichts der relativen Kürze der Versuchszeiten nur um minimale Mengen handeln, immerhin sind alle Werte dadurch ein wenig zu niedrig und zwar die B-Werte ebenso wie die A-Werte. Für die Differenz: B- minus A-H_3PO_4, die Laktacidogenphosphorsäure also, ist dies, wie leicht ersichtlich, ohne Bedeutung. Daß die meist geringen Unterschiede im Wassergehalt der vergifteten und normalen

1.

konzentrationen.

in Kontraktur			Coffeinmuskel nach Erholung					Abnahme des Laktacidogens in %	
B-H_3PO_4 in %	L-H_3PO_4 in %	Trockensubstanz in %	Dauer der Erholung	A-H_3PO_4 in %	B-H_3PO_4 in %	L-H_3PO_4 in %	Trockensubstanz in %		
0,3603	**0,0353**	20,4	—	—	—	—	—	50	Winterfrösche
0,3385	**0,0336**	19,9	—	—	—	—	—	etwa 53	Winterfrösche
0,3616	**0,0586**	23,1	1 Stunde	0,2801	0,3306	**0,0505**	22,6	25	Winterfrösche
0,3555	**0,0689**	21,0	nach 50 Minuten Coffeinwirkung 2 Stunden in Ringer erholt	0,2840	0,3434	**0,0594**	19,9	46	Winterfrösche
0,4137	**0,0955**	20,9	—	—	—	—	—	36,2	Sommerfrösche
0,3621	**0,0924**	22,6	—	—	—	—	—	43	Sommerfrösche
0,3720	**0,1020**	20,7	—	—	—	—	—	38	Sommerfrösche
0,4327	**0,1209**	19,9	—	—	—	—	—	23	Sommerfrösche

Muskeln die Divergenzen im Laktacidogengehalt nicht aufwiegen, ist aus der Tabelle ohne weiteres zu ersehen.

Wir sehen also, daß das Coffein in den angewandten Konzentrationen zu vermehrter Bildung freier anorganischer Phosphorsäure auf Kosten der Laktacidogenfraktion führt. Das Coffein steigert also den Laktacidogenzerfall. Wir haben weiterhin festgestellt, daß das Laktacidogen nach der Coffeineinwirkung nicht wieder erscheint. Da

Tabelle

Niedere Coffeinkonzen-

Nr. und Datum des Versuchs	Normalmuskel					Coffeinmuskel auf der Höhe der Wirkung					
	Dauer des Verbleibs in Ringerlösung	A-H_3PO_4 in %	B-H_3PO_4 in %	L-H_3PO_4 in %	Trockensubstanz in %	Dosis	Dauer der Reizung	A-H_3PO_4 in %	B-H_3PO_4 in %	L-H_3PO_4 in %	Trockensubstanz in %
R_4 25. I. 1921	ungereizt	0,3062	0,3940 ein ganzes Bein	**0,0878**	21,4	Coffein. natr. salicyl. 1:4000	Angabe fehlt	0,3126	0,3345 ein Gastrocnemius	**0,0219**	20,7
R_5 7. II. 1921	3 Stunden, nicht gereizt	0,2850	0,3580 Oberschenkelmuskulatur	**0,0730**	—	Coffein. natr. salicyl. 1:4000	Sehr häufig je 1 Minute innerhalb 1 Stunde	0,3039	0,3138 ein Gastrocnemius	**0,0099**	—
R_7 22. II. 1921	2 Stunden 30 Min., nicht gereizt	0,2745	0,3571 ein ganzes Bein	**0,0826**	20,5	Coffein. purum 1:2000	1 mal etwa 1 Minute	0,3268	0,3653 ein ganzes Bein	**0,0385**	17,6
R_9 7. III. 1921	—	—	—	—	—	Coffein. purum 1:8000	7 mal je 1—2 Minuten innerhalb 70 Minuten	0,2816	0,3124 ein Gastrocnemius	**0,0308**	19,3
R_{10} 9. III. 1921	—	—	—	—	—	Coffein. purum 1:8000	2 mal je 2 Minuten innerhalb 20 Minuten	0,3233	0,3274 ein Gastrocnemius	**0,0041**	19,9
R_{11} 15. III. 1921	—	—	—	—	—	Coffein. purum 1:8000	2 mal je 1 und 2 Min. innerhalb 40 Minuten	0,2859	0,3691 ein Gastrocnemius	**0,0832**	—

nun im normalen Muskel Abbau und Aufbau des Laktacidogens sich die Wage halten, selbst dann, wenn infolge starker Arbeit die Laktacidogenspaltung erheblich gesteigert ist, so muß noch eine zweite Wirkung des Coffeins beteiligt sein, nämlich eine Hemmung der restitutiven Prozesse, und zwar eine irreversible Hemmung. Dies tritt noch klarer in den Versuchen der Tabelle 2 hervor, in denen mit niederen Coffeinkonzentrationen gearbeitet wurde. Wir sehen,

2.

trationen + Reizung.

Coffeinmuskel nach Erholung					Coffeinmuskel ungereizt					
Dauer der Erholung und Grad	A-H_3PO_4 in %	B-H_3PO_4 in %	L-H_3PO_4 in %	Trockensubstanz in %	Dauer der Einwirkung	A-H_3PO_4 in %	B-H_3PO_4 in %	L-H_3PO_4 in %	Trockensubstanz in %	Bemerkungen
—	—	—	—	—	—	0,2844	0,3695	**0,0851**	21,1	Laktacidogenabnahme 75%
						ein ganzes Bein				
2 Stunden, Erholung kaum angedeutet	0,2835	0,2870	**0,0035**	—	—	—	—	—	—	Sehr intensive Reizung, Abnahme 86,5%
	ein Gastrocnemius									
18 Stunden, Erholung vollständig	0,2466	0,2768	**0,0302**	17,7	—	—	—	—	—	Abnahme 53,4%
	beide Gastrocnemii									
3 Stunden, unvollkommene Erholung	0,2339	0,2595	**0,0256**	17,4	5 Stunden, ohne Reizung	0,2309	0,3283	**0,0974**	20,1	Abnahme 68,4%
	ein Gastrocnemius					ein ganzes Bein				
3 Stunden, Erholung unvollständig	0,2808	0,3010	**0,0202**	18,1	3 Stunden 30 Minuten, ungereizt	0,3382	0,3895	**0,0513**	20,5	Abnahme 92%
	ein Gastrocnemius					ein ganzes Bein				
4 Stunden 50 Minuten, gute Erholung	0,2878	0,3381	**0,0503**	19,7	6 Stunden, ungereizt	0,2907	0,4109	**0,1202**	21,3	Im Wärmeschrank bis 25° 8 Tage lang gehaltener Winterfrosch Abnahme 30,8%
	ein Gastrocnemius					ein ganzes Bein				

daß der in Ruhe belassene, mit geringen Coffeindosen vergiftete Muskel keine Veränderung seines Laktacidogenbestandes, selbst innerhalb mehrerer Stunden aufweist und auch keine Kontraktur bekommt. Unter gleichzeitiger Wirkung von Coffein und Reizung nimmt dagegen der Laktacidogengehalt außerordentlich rasch ab, während unter den gleichen Bedingungen ein normaler, selbst bis zur Erschöpfung gereizter Froschmuskel seinen Laktacidogengehalt unverändert behält[1]). Das beim normalen Muskel bestehende Gleichgewicht zwischen Abbau und Aufbau des Laktacidogens wird also durch Coffein gestört und nach der Seite des Abbaues verschoben. Mit anderen Worten: Coffein hemmt die Restitution auch in diesen kleineren Konzentrationen. Auch in diesen Versuchen zeigt sich, daß nach Erholung des mit Coffein vergifteten und gereizten Muskels in reiner Ringerlösung das Laktacidogen nicht wieder aufgebaut wird, daß also die Restitution, soweit sie die Wiedervereinigung der freigewordenen Phosphorsäure mit Kohlehydrat betrifft, irreversibel aufgehoben ist.

Daß diese Versuche zum erstenmal den Nachweis des Laktacidogenverbrauches bei der Arbeit auch am Froschmuskel erbrachten, war ein Befund von besonderem physiologischem Interesse. Daß Embden seither den Beweis noch auf andere Weise erbringen konnte, wurde schon oben erwähnt. Unter den Bedingungen der Coffeinvergiftung gelingt dieser Nachweis jedenfalls besonders ein-

Übersichtstabelle 3.

Laktacidogenphosphorsäure in %.

A. Coffein in höherer Konzentration				B. Coffein in geringerer Konzentration + Reizung				
Versuchsnummer	normal	Coffein	erholt nach Coffein	Versuchsnummer	normal	Coffein + Reizung	erholt nach Coffein	Coffein ohne Reizung
R_2	0,0702	0,0353	—	R_4	0,0878	0,0219	—	0,0851
R_3	—	0,0336	—	R_5	0,0730	0,0099	0,0035	—
R_6	0,0780	0,0586	0,0505	R_7	0,0826	0,0385	0,0302	—
R_8	0,1075	0,0689	0,0594	R_9	—	0,0308	0,0256	0,0974
N_9	0,1498	0,0955	—	R_{10}	—	0,0041	0,0202	0,0513
N_{11}	0,1620	0,0924	—	R_{11}	—	0,0832	0,0503	0,1202
N_{12}	0,1642	0,1020	—					
N_{13}	0,1540	0,1209	—					

1) Laquer, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 1914, Bd. 93, S. 60.

fach und sicher. Die Restitution ist in diesen Fällen so weitgehend unterdrückt, daß, wie die Tabelle zeigt, schon eine wenige Minuten andauernde Reizung den Laktacidogenvorrat nahezu erschöpfen kann. In solchen Fällen konnte man beobachten, daß der in reine Ringerlösung verbrachte Muskel zwar eine etwaige Kontraktur verlor, daß er aber seine Arbeitsfähigkeit nur in sehr beschränktem Maße wiedererlangte. Die Zuckungen blieben ganz niedrig. Die Erschöpfung der Betriebssubstanz, des Laktacidogens, läßt in der Tat kein anderes Verhalten erwarten.

Betrachten wir zusammenfassend die Ergebnisse unserer Coffeinversuche, so können wir folgendes feststellen. Bei höheren Konzentrationen tritt mehr oder weniger schnelle spontane Kontraktur auf. Hierbei nimmt die Laktacidogenmenge erheblich ab. Eine Restitution des Laktacidogens tritt auch nach Einbringen in reine Ringerlösung nicht mehr ein, obwohl die Kontraktur verschwindet. Geringe Coffeinkonzentrationen, die keine spontane Kontraktur verursachen, lassen auch die Laktacidogenmenge unverändert. Wird ein solcher Muskel aber gereizt, so kommt es zur Kontraktur und zugleich zu einer sehr starken Abnahme des Laktacidogens. Wir führen diese Erscheinung, die im strikten Gegensatz zu der Konstanz des Laktacidogens nach erschöpfender Arbeit des nichtvergifteten Muskels steht, auf eine durch das Coffein bedingte Unterdrückung der Restitutionsvorgänge zurück.

Inwieweit die kontrakturerregende Wirkung des Coffeins mit seiner spezifischen Wirkung auf Kolloide, wie sie bereits aus den Arbeiten der Paulischen[1]) Schule, denen von Ellinger[2]) und neueren Untersuchungen des Einen von uns[3]) hervorgeht, im Zusammenhang steht, soll erst in einer späteren Arbeit erörtert werden.

IV. Die Phosphorsäureausscheidung des mit Coffein vergifteten Muskels.

Wie aus den neuen Untersuchungen von Embden und seinen Mitarbeitern[4]) hervorgeht, ist die Muskelarbeit stets mit einer erhöhten Ausscheidung von Phosphorsäure in die umgebende Ringerlösung verbunden. Dies läßt sich durch Vergleich der in gleichen Zeit-

1) Handovsky, Bioch. Zeitschr. 1910, Bd. 21, S. 510. — Pauli und Falek, Ebenda 1912, Bd. 47, S. 289.

2) Ellinger, Verhandlungen der 2. Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft 1921.

3) Neuschlosz, Ebenda.

4) Embden und Adler, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1922, Bd. 118, S. 1.

räumen an die Suspensionsflüssigkeit abgegebenen Phosphorsäure für den arbeitenden Muskel einerseits, den ruhenden andererseits, leicht nachweisen. Diese vermehrte Ausscheidung hängt wahrscheinlich mit der Auflockerung der Grenzschichten zusammen, welche die bei der Arbeit entstehenden Säuren infolge ihrer Quellungswirkung auf die Muskelkolloide bedingen, ist aber wohl zum Teil auch Folge des durch die vermehrte Säurebildung erhöhten Gefälles. Da die Coffeinkontraktur sich als eine Säurekontraktur erwiesen hat, so war von vornherein anzunehmen, daß sie ebenfalls von vermehrter Phosphorsäureausscheidung begleitet ist. In der Tat ließ sich nachweisen, daß während der Coffeinkontraktur die Phosphorsäureausscheidung stärker ist, als beim normalen Vergleichsmuskel, und diese Mehrausscheidung hielt auch nach Wiedereinbringen des Muskels in reine Ringerlösung noch eine Weile an. Ferner stellte sich heraus, daß schon kleinere Konzentrationen von Coffein, die noch keine spontane Kontraktur zu erzeugen vermögen, dennoch die Phosphorsäureausscheidung deutlich steigern. Beigefügte, in verkürzter Form wiedergegebene Protokolle veranschaulichen das Gesagte. Der qualitative Nachweis der Phosphorsäure erfolgte nach Embden[1]) mittels Strychninnitrat und Molybdänsäure. Die Muskeln befanden sich jeder in der gleichen, genau abgemessenen Menge Flüssigkeit, von der je 3 ccm zur Anstellung der Proben dienten. Die mit dem Reagens auftretenden Trübungen wurden gegeneinander verglichen und in Ermangelung eines Nephelometers in der üblichen Weise bestimmt. — bedeutet kein Niederschlag, also klare Lösung, ± gerade merkbare Trübung, + deutliche Trübung, ++ starke Trübung, +++ Niederschlag.

Versuch 6.

16. VII. 1920. Männliche Temporaria. Gewicht der Gastrocnemii je 0,44 g.

$9^h\,00'$ früh wird das Tier getötet. Die beiden Gastrocnemii werden sofort in je 10 ccm Ringerlösung aufgehängt. Sauerstoffdurchleitung. Dann häufiges Wechseln der Ringerlösung.

$12^h\,05'$—$12^h\,35'$ (30 Minuten) Phosphorsäureausscheidung bei beiden Muskeln —.

$12^h\,50'$ erhält Muskel I wieder reine Ringerlösung, Muskel II dagegen Ringerlösung + Coffein. natr. salicyl. 1 : 1000.

$12^h\,50'$—$1^h\,20'$	ist	die	Ausscheidung	bei	Muskel	I —,	bei	Muskel	II	—
$1^h\,20'$—$1^h\,50'$	»	»	»	»	»	I —,	»	»	II	±
$1^h\,50'$—$2^h\,20'$	»	»	»	»	»	I —,	»	»	II	+
$2^h\,20'$—$2^h\,50'$	»	»	»	»	»	I —,	»	»	II	++
$2^h\,50'$—$3^h\,20'$	»	»	»	»	»	I —,	»	»	II	+++

1) Embden und Adler, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1922, Bd. 118, S. 1.

Nun erhalten die Muskeln reine Ringerlösung.

3h 20'—3h 50' ist die Ausscheidung bei Muskel I —, bei Muskel II ++
3h 50'—4h 20' » » » » » I —, » » II ++
4h 20'—4h 50' » » » » » I —, » » II ++

Der Versuch wird abgebrochen.

Versuch 5.

13. VIII. 1920. Weibliche Temporaria. Gastrocnemii wiegen 1,29 g.

9h 20' werden beide Muskeln in je 13 ccm Ringerlösung aufgehängt. Danach häufiges Wechseln der Ringerlösung.

11h 00'—11h 30' Ausscheidung bei beiden Muskeln —
11h 30'—12h 00' » » » » —

12h 00' erhält Muskel I wieder reine Ringerlösung, Muskel II dagegen Ringerlösung mit Coffein. natr. salicyl. 1 : 4000.

12h 00'—12h 30' Ausscheidung bei Muskel I —, Muskel II —
12h 30'—1h 00' » » » I —, » II ±
1h 00'—1h 30' » » » I —, » II ±
1h 30'—2h 00' » » » I —, » II ±
2h 00'—3h 00' (1 Std.) » » » I ±, » II +

Jetzt kommen beide Muskeln in reine Ringerlösung.

3h 00'—4h 00' Ausscheidung in Muskel I ±, Muskel II ±
4h 00'—5h 00' » » » I ±, » II ±

Auch die übrigen Versuche verliefen im gleichen Sinne. Besonders sei darauf aufmerksam gemacht, daß die Phosphorsäureausscheidung nach Coffeinzusatz erst allmählich ansteigt und nach Beseitigung des Coffeins auch nur allmählich wieder abnimmt. Dies spricht durchaus im Sinne unserer schon oben kurz angeführten Annahme, daß die Ursache der vermehrten Ausscheidung in der vermehrten Säureanhäufung im Muskel zu suchen ist. Sie wäre also nicht etwa eine direkte Wirkung des Coffeins auf die Muskelkolloide, sondern als eine sekundäre Erscheinung zu werten und kann nicht als die Ursache, sondern nur als Folge der Coffeinkontraktur betrachtet werden.

In neuen Untersuchungen hat Meyerhof[1]) gezeigt, daß im Coffeinstarren Muskel nicht nur die Milchsäurebildung außerordentlich erhöht ist, was ja durchaus unseren Befunden über die verstärkte Laktacidogenspaltung und die Restitutionshemmung entspricht, sondern daß auch der Sauerstoffverbrauch eine erhebliche Steigerung erfährt. Damit wird die Annahme, die immerhin möglich war, daß nämlich die Restitutionshemmung durch Coffein auf einer Einschränkung oxydativer Vorgänge beruhe, ausgeschlossen. Wie diese Steigerung der Verbren-

1) Pflügers Archiv 1921, Bd. 188, S. 114.

nungen zu erklären ist, kann vorläufig noch nicht entschieden werden. Man könnte daran denken, daß die Hemmung der Restitution, die wahrscheinlich doch auch die Milchsäure betrifft, einen wesentlich größeren Teil dieser Säure zur Verbrennung kommen läßt, als unter normalen Bedingungen, wo, wie wir durch Meyerhof wissen, $^{2}/_{3}$ der gebildeten Milchsäure restituiert werden. Auch eine noch unbekannte Wirkung, welche die primären durch Coffein bedingten kolloidchemischen Veränderungen auf den Verlauf der Oxydationsprozesse ausüben könnten, würde in Frage kommen.

Zusammenfassung.

Die Muskelkontraktur, welche durch Coffein in höheren Dosen spontan, durch geringere Coffeindosen erst im Zusammenwirken mit elektrischer Reizung des Muskels entsteht, geht mit einer starken Abnahme der Laktacidogenphosphorsäure einher, deren Menge auch nach Erholung des Muskels nicht wieder normal wird. Die wichtigste Wirkung des Coffeins besteht daher anscheinend in einer Aufhebung der Restitutionsprozesse, wozu dann noch als Folge höherer Vergiftungsgrade eine Vermehrung des Laktacidogenzerfalles tritt. Es kommt so zu einer Säureanhäufung im Muskel und zur Säurekontraktur. Die Coffeinkontraktur ähnelt also der Wärmestarre oder der Totenstarre mit dem wichtigen Unterschiede, daß sie in ihren ersten, hier untersuchten Stadien reversibel ist.

Die Phosphorsäureausscheidung des mit Coffein vergifteten Muskels ist vermehrt. Es kommt hierin die aufquellende Wirkung der Säureanhäufung auf die Grenzschichten der Muskelkolloide zum Ausdruck. Die Stoffwechselwirkungen des Coffeins sind ihrerseits wahrscheinlich in letzter Linie bedingt durch Änderungen physikalischer Natur, welche das Coffein an den Muskelkolloiden verursacht und deren Mechanismus in einer späteren Arbeit erörtert werden soll.

VIII.

Aus dem Institut für vegetative Physiologie und dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.

Physiologische und kolloidchemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestreifter Muskeln.

IV. Über den Mechanismus der Veratrinwirkung.

Von

Otto Riesser und S. M. Neuschlosz.

(Mit 1 Kurve.)

In den vorangehenden Mitteilungen (1—3[1]), haben wir zwei verschiedene Typen der durch Gifte bedingten Kontraktur quer gestreifter Muskeln kennen gelernt. Die erste Gruppe umfaßt eine Reihe von Giften, welche durch Erregung eines in der Gegend der Nerveintrittsstelle lokalisierten, rezeptiven, wahrscheinlich nervösen oder »neuromuskulären« Apparates wirken. Der durch Erregung ausgelöste, die Verkürzung bedingende, chemische Prozeß ist bisher noch unbekannt. Den zweiten Typus der Kontraktur erregenden Giftwirkung wies uns das Studium des Coffeins. Dieses Gift verändert anscheinend primär den physikalisch-chemischen Zustand der Muskelkolloide und bedingt eine charakteristische Abänderung des Muskelstoffwechsels. Diese führt zu einer Säureanhäufung, teils infolge vermehrten Zerfalls der Säurevorstufe, des Laktacidogens, teils infolge einer Hemmung der restitutiven Säurebeseitigung.

Die vorliegende Arbeit behandelt die Wirkung eines Giftes, bei der die Kontraktur ebenfalls eine wichtige Rolle spielt, obwohl sie sonst in mehr als einer Hinsicht von der des Coffeins durchaus ver-

1) I.: Dieses Archiv 1921, Bd. 91, S. 342. II.: Ebenda 1922, Bd. 92, S. 254. III.: Ebenda 1922, Bd. 93, S. 163.

schieden ist. Durch eine Reihe von sehr merkwürdigen Erscheinungen steht auch heute noch das Veratrin im Mittelpunkt der Muskelpharmakologie.

Über die Wirkung dieses Giftes auf den quergestreiften Skelettmuskel liegt bekanntlich eine überaus große Zahl von Untersuchungen vor. Und obwohl bereits die ersten Forscher, die sich mit diesen Fragen beschäftigten, die wesentlichen Erscheinungen der Veratrinvergiftung vollkommen richtig beschrieben, so finden wir doch in fast allen späteren Arbeiten immer wieder neue Beobachtungen verzeichnet, durch die unsere phänomenologischen Kenntnisse hinsichtlich der Veratrinwirkung nach der einen oder der anderen Richtung erweitert worden sind. Daß sich hierbei zwischen den Angaben verschiedener Autoren Widersprüche ergaben, ist verständlich. Doch konnte ein erheblicher Teil von ihnen durch weitere Untersuchungen als nur scheinbar bestehend erwiesen werden, so daß heute hinsichtlich der Erscheinungen der Veratrinwirkung im wesentlichen Einigkeit herrscht.

Weit weniger läßt sich dies von der Theorie der Veratrinwirkung sagen. Es ist selbstverständlich, daß die zahlreichen Forscher, die sich mit dem Studium der Veratrinpharmakologie befaßten, getrachtet haben, die außerordentliche Mannigfaltigkeit der Erscheinungen, welche die Veratrinwirkung darbietet, unter einheitlichen Gesichtspunkten zusammenzufassen und im Sinne einer bestimmten Theorie zu deuten. Von den zahlreichen Erklärungsversuchen, unter denen manche der genügenden experimentellen Stützen ermangeln, nennen wir hier lediglich die wichtigsten und am weitesten verbreiteten. Erstens die Theorie von Overend[1]), die auf der Grütznerschen[2]) Vorstellung von der funktionellen Verschiedenheit flinker und langsamer Fasern innerhalb eines Muskels beruht, und vor allem die Sarkoplasmatheorie von Botazzi[3]), die besonders glücklich von Joteyko[4]) ausgebaut wurde. Wir werden uns mit diesen Theorien noch an späterer Stelle dieser Arbeit auseinanderzusetzen haben.

Ohne uns im einzelnen mit den Ergebnissen der zahlreichen Arbeiten, die sich mit der Veratrinwirkung befassen, hier beschäftigen zu wollen[5]), sollen hier nur die wichtigsten und charakte-

---

1) Overend, Dieses Archiv 1889, Bd. 26, S. 1.

2) Grützner, Pflügers Archiv 1890, Bd. 47, S. 1890.

3) Botazzi, Arch. f. Phys. 1901, S. 377.

4) Joteyko, Institut Solvay 1902, Bd. VII, S. 209.

5) Vgl. das betr. Kapitel von Böhm, in Heffters Handbuch der exp. Pharmakologie Bd. II, S. 249. Berlin 1920.

ristischsten Eigentümlichkeiten im Verhalten des mit Veratrin vergifteten Muskels zusammengestellt werden, die für das Verständnis der durch Veratrin bewirkten Veränderungen der Muskelfunktion von Bedeutung sind. Hierbei muß man die Wirkung geringer und hoher Veratrindosen streng voneinander scheiden, da die Verschiedenheit der Konzentrationen nicht nur quantitativ, sondern vielfach auch qualitativ verschiedene Erscheinungen verursacht. Die wichtigsten Symptome der Veratrinwirkung am quergestreiften Muskel lassen sich in folgenden neun Punkten zusammenfassen.

A. Bei Verwendung geringer Konzentrationen (bei isolierten Muskeln etwa bis zur Höchstkonzentration 1 : 20000).

1. Nach dem Versenken in verdünnte Veratrinlösung zeigt der Muskel keine spontane Veränderung; es treten weder Kontraktur noch Zuckungen auf.

2. Bei Reizung des Muskels mit einzelnen Induktionsschlägen bleiben Form und Verlauf des ansteigenden Astes der Muskelkurve unverändert bis auf eine mehr oder weniger starke Steigerung der Zuckungshöhe. Dagegen ist der absteigende Ast wesentlich verändert. Er erscheint erheblich verlängert und zeigt, besonders bei Anwendung sehr geringer Giftkonzentrationen, jene zweite Erhebung, die in der Literatur als Doppelgipfel bekannt ist, mitunter auch noch weitere langsame Erhebungen.

3. Wird ein unter Veratrinwirkung stehender Muskel in frequentem Rhythmus mit Einzelschlägen gereizt, so nähert sich der Ablauf der Einzelzuckungen mehr und mehr der Normalform und ihre Fußpunkte bilden dann eine Kurve, die denselben Verlauf hat, wie ihn der absteigende Ast der ersten Zuckung genommen hätte, wenn die weiteren Reize unterblieben wären.

4. Ebenso wie infolge von wiederholter Reizung verliert der Muskel auch durch länger anhaltende Vergiftung die Fähigkeit, typische Doppelzuckungen, »Veratrinzuckungen«, auszuführen, und zwar in beiden Fällen früher, als die Fähigkeit, sich überhaupt zu verkürzen. Unter sonst gleichen Bedingungen tritt die Erscheinung bei höheren Konzentrationen früher auf als bei niederen (Joteyko[1]), Mostinsky[2]), Böhm[3])).

5. Je höher der Vergiftungsgrad, um so größer wird die Tragfähigkeit der zweiten Erhebung für Gewichte. Während sie bei schwacher Vergiftung geringer ist als die der Initialzuckung, wird

1) Joteyko, a. a. O.
2) Mostinsky, Dieses Archiv 1904, Bd. 51, S. 310.
Böhm, Ebenda 1913, Bd. 71, S. 209.

sie ihr bei stärkerer Vergiftung gleich oder gar überlegen (Wöbbeke[1])).

6. Die Wärmebildung bei der Veratrinzuckung ist höher als bei der Zuckung eines unvergifteteten Muskels (Fick und Böhm[2])).

B. Bei höheren Konzentrationen (beim isolierten Muskel von 1:500 bis 1:20000) gerät 7. der Muskel sofort nach dem Einbringen in die Veratrinlösung in eine mehr oder weniger intensive Verkürzung, die jedoch sehr bald in der Giftlösung selbst zurück geht. Unter Umständen wiederholen sich auch eine ganze Reihe langsam ablaufender spontaner Zusammenziehungen. Diese Zusammenziehungen haben oft den Charakter von Tonusschwankungen im Verlauf der primären Kontraktur (Joteyko[3]), Lamm[4])).

8. Auf Einzelreize antwortet der Muskel meist nur mit einfachen Zuckungen ohne zweite Erhebung oder allenfalls nur mit einer vorübergehenden typischen Zuckung, die sehr bald der normalen Form Platz macht.

9. Die Erregbarkeit des Muskels geht in der konzentrierten Giftlösung sehr schnell verloren. Durch wiederholte Reizung kann das Absterben sehr beschleunigt werden (Joteyko).

In obigen Sätzen sind zwar nicht alle, wohl aber die wesentlichen Eigenschaften des mit Veratrin vergifteten Muskels zusammengestellt, in deren Beschreibung die Autoren übereinstimmen, und die bei dem Versuch der Aufstellung einer Theorie der Veratrinwirkung unbedingt zu berücksichtigen sind.

Unsere eigenen Untersuchungen gingen zunächst von dem Studium der Wirkung geringer Veratrinkonzentrationen aus, die ja die eigentlich typische ist, um erst später auch die Wirkung der höheren Konzentrationen zu berücksichtigen. Nach den Untersuchungsergebnissen beim Coffein (vorige Mitteilung) lag die Annahme nahe, daß das Veratrin vielleicht ebenfalls die Restitution hemme oder den Abbau des Laktacidogens beschleunige. In einem theoretisch-spekulativen Aufsatz hat kürzlich Frey[5]) ähnliche Vermutungen ausgesprochen. Wir stellten uns daher zunächst die Aufgabe, das Verhalten der Laktacidogenphosphorsäure während der Einwirkung des Veratrins festzustellen.

---

1) Wöbbeke, Dieses Archiv 1913, Bd. 71, S. 157.
2) Fick und Böhm, Verhandlungen der phys. med. Gesellschaft Marburg 1872.
3) Joteyko, a. a. O.
4) Lamm, Ztschr. f. Biol. 1911, Bd. 56, S. 56.
5) Frey, Pflügers Archiv 1920, Bd. 184, S. 156.

I. Das Verhalten der Laktacidogenphosphorsäure beim Veratrinvergifteten Muskel.

Die Methodik war genau die gleiche, wie sie ausführlich bei den Coffeinversuchen der vorhergehenden Mitteilung geschildert wurde. Auch hier kamen nur Temporarien zur Anwendung. Die quantitativen Bestimmungen der Laktacidogenphosphorsäure erfolgte nach dem Verfahren von C. Wechselmann[1]). Die Tabelle gibt das Ergebnis unserer Untersuchungen wieder. Sie enthält Versuche sowohl mit niederen, typische Veratrinzuckungen verursachenden Dosen, wie mit hohen, direkt Verkürzung bedingenden Konzentrationen und mit wechselnden Zeiten der Giftwirkung. So wurde insbesondere bei den hohen Konzentrationen der Muskel sowohl auf der Höhe der Verkürzung (44, 45, 82), als nach erfolgter Wiederverlängerung (75, 76, 43, 81) untersucht. In allen Versuchen dieser Arbeit handelt es sich um neutrale Lösungen von Veratrin-Hydrochlorid, die durch Lösen von Veratrin in verdünnter HCl unter strenger Vermeidung eines Säureüberschusses hergestellt wurden.

Tabelle 1.

Das Verhalten der Laktacidogenphosphorsäure unter Veratrinwirkung[2]).

Versuch Nr.	Dauer des Versuches	Normal				Konzentration des Giftes	Veratrin			
		A-H_3PO_4 in %	B-H_3PO_4 in %	L-H_3PO_4 in %	Trokkensubstanz in %		A-H_3PO_4 in %	B-H_3PO_4 in %	L-H_3PO_4 in %	Trokkensubstanz in %
75	1 Stunde	0,2881	0,3538	0,0657	22,6	1 : 500	0,3064	0,3666	0,0602	18,8
76	1 Stunde	0,2662	0,3468	0,0806	21,5	1 : 500	0,2777	0,3497	0,0717	21,0
43	43 Min.	0,3262	0,4522	0,1260	20,4	1 : 1000	0,3179	0,4496	0,1317	20,7
44	2 Minuten	0,3495	0,4598	0,1103	19,6	1 : 1000	0,3600	0,4624	0,1024	19,1
45	3 Minuten	0,2956	0,3614	0,0658	21,2	1 : 1000	0,2930	0,3592	0,0662	21,4
68	1 Stunde 15 Min.	0,2970	0,3683	0,0713	21,0	1 : 1000	0,3112	0,3658	0,0546	21,1
71	2 Stunden 20 Min.	0,2898	0,3705	0,0807	19,9	1 : 1000	0,2619	0,3483	0,0864	19,2
73	3 Stunden	0,3413	0,4244	0,1101	22,1	1 : 200 000	0,3048	0,4348	0,1300	19,6
78	3 Stunden	0,3017	0,3653	0,0636	20,8	1 : 500 000	0,2989	0,3643	0,0654	21,1
81	1 Stunde	0,2842	0,3586	0,0744	19,4	1 : 1000	0,2740	0,3490	0,0750	19,9
82	1 Minute	0,2443	0.3091	0,0648	20,0	1 : 1000	0,2770	0,3367	0,0597	22,1
83	1 Stunde	0,2767	0,3947	0,1180	21,1	1 : 500 000	0,2482	0,3800	0,1318	20,5

1) C. Wechselmann, Ztschr. f. phys. Chemie 1921, Bd. 113, S. 146.

2) L-H_3PO_4 der Tabelle = Laktacidogenphosphorsäure. Bezüglich der sonstigen Bezeichnungen wie der Methodik vgl. die vorige Mitteilung (III) in diesem Archiv Bd. 93, S. 167.

Es zeigt sich, daß weder große noch kleine Dosen (zwischen 1 : 500 und 1 : 500000) irgendeinen Einfluß auf den Gehalt der Muskeln an Laktacidogenphosphorsäure ausüben. Dabei erwies es sich als unmaßgeblich, ob wir auf der Höhe der Giftwirkung oder unmittelbar nach der Kontraktur den Muskel analysierten.

Das Ergebnis der Analysen zeigt also, daß die Voraussetzung, von der wir ausgingen und die auch Frey macht, daß nämlich Veratrin den restitutiven Teil der Stoffwechselvorgänge im Muskel hemme, nicht zutreffend ist, und daß es sich auch nicht um eine relative Beschleunigung oder Verstärkung des Laktacidogenzerfalls handelt.

II. Die Phosphorsäureausscheidung des mit Veratrin vergifteten Muskels.

Da, wie im vorhergehenden Abschnitte gezeigt werden konnte, eine Stoffwechselstörung, wie sie für die Coffeinvergiftung charakteristisch erscheint, bei der Veratrinwirkung jedenfalls nicht vorliegt, so mußte der Angriffspunkt dieses Giftes an irgendeiner anderen Stelle des komplizierten Mechanismus gesucht werden, welcher dem Kontraktionsvorgange zugrunde liegt. Wie wir dies bereits in der ersten Arbeit dieser Serie ausführlich auseinander gesetzt haben, kamen hier mehrere Möglichkeiten in Betracht. Einen gewissen Hinweis in dieser Hinsicht gab uns aber die eigenartige Form der typischen Veratrinzuckung. Diese ist in erster Reihe durch eine hochgradige Verzögerung der Erschlaffung des kontrahierten Muskels gekennzeichnet, während der ansteigende Ast der Zuckungskurve wenig oder gar nicht von der Norm abweicht. Es mußte also von vornherein angenommen werden, daß das Veratrin das Zusammenspiel jener Faktoren störe, deren Zusammenwirken die schnelle Erschlaffung des Muskels bedingt. Nun aber ist diese letztere in erster Reihe von der schnellen Beseitigung der bei der Kontraktion gebildeten Säuren abhängig. Von den Faktoren aber, welche die rasche Beseitigung der gebildeten Säuren gewährleisten, scheint zeitlich zumindest die Diffusion an erster Stelle zu stehen. Wird also die Diffusion der gebildeten Säure aus der Muskelzelle auf irgendeine Weise hintangehalten, so muß eine Verzögerung der Erschlaffung nach jeder Einzelzuckung als Folge dieser Störung erwartet werden. Unsere nächste Aufgabe war demnach, die Frage zu prüfen, ob sich eine derartige Hemmung in der Abdiffusion der bei der Kontraktion gebildeten Säuren im Laufe der Veratrinwirkung nachweisen ließe.

Wir gingen hierbei von gewissen Feststellungen Embdens und seiner Mitarbeiter aus[1]). Von diesen konnte nämlich gezeigt werden, daß ein in Ringerlösung suspendierter Froschmuskel in die umgebende Lösung eine von seinem funktionellen Zustande abhängige Menge Phosphorsäure ausscheidet, welche beim arbeitenden Muskel stets höher ist, als beim ruhenden. Da wir ebenfalls durch Untersuchungen der Embdenschen Schule wissen, daß bei jeder Muskelkontraktion aus Laktacidogen Milchsäure und Phosphorsäure gebildet werden, so liegt der Zusammenhang zwischen diesen Beobachtungen auf der Hand. Für uns ergab sich demnach die Frage, ob die Phosphorsäureausscheidung eines mit Veratrin vergifteten Muskels unter sonst gleichen Umständen geringer ausfiele, als die eines normalen Muskels. Ließ sich dies einwandfrei nachweisen, so war nach dem oben Auseinandergesetzten zu hoffen, daß wir auf dieser Grundlage zu einer hinreichenden Theorie der Veratrinwirkung gelangen könnten.

Die zu verwendende Versuchsanordnung war durch die Versuche Embdens bereits gegeben. Es wurden die beiden Gastrocnemii eines Frosches (stets Temporarien) zuerst in genau 10 ccm reiner Ringerlösung suspendiert und diese so oft gewechselt, bis die ausgeschiedene Phosphorsäuremenge bei beiden Muskeln in einem gegebenen Zeitabstand gleich Null war. Hiernach wurde der eine Muskel wiederum in Ringerlösung versenkt, während der andere in Ringer gelöstes Veratrin erhielt. In weiteren bestimmten Zeitabständen wurden dann die Lösungen abgelassen und auf Phosphorsäure untersucht. Die Proben (stets genau abgemessene 3 ccm) wurden zu diesem Zwecke mit 1 ccm des von Embden[2]) angegebenen Reagens (Strychninnitrat + Ammoniummolybdat + Salpetersäure) versetzt und der Grad der entstandenen Trübung festgestellt. In den folgenden Protokollen bedeutet: — Klarbleiben der Lösung, ± gerade merkbare, + deutliche, ++ starke Trübung, +++ Niederschlag.

Es sollen im folgenden zunächst einige Versuche dargestellt werden, welche das Verhalten der Phosporsäureausscheidung nach kleinen Veratrindosen erläutern.

Versuch 46.

28. X. 1920. Temporaria, weiblich.

$10^h\,20'$. Suspension beider Gastrocnemii in je 10 ccm reiner Ringerlösung. Öfteres Wechseln bis $4^h\,15'$.

1) Embden und Adler, Ztschr. f. physiol. Chemie 1922, Bd. 118, S. 1.

2) Embden, Ebenda Bd. 113, S. 138.

Phosphorsäureausscheidung: 4^h 15'—4^h 45' (30 Minuten): Muskel I —, Muskel II —.

4^h 57'. Muskel I wieder in reine Ringerlösung. Muskel II in Ringer-Veratrin 1 : 50000.

Phosphorsäureausscheidung:

4^h 57'—5^h 27' (30 Minuten) . . .	Muskel	I	±,	Muskel	II —
5^h 27'—6^h 27' (1 Stunde)	»	I	+,	»	II —
6^h 27'—7^h 27' (1 »)	»	I	+,	»	II —
7^h 27'—29. X. 10^h 15' (15 Stunden)	»	I	+++,	»	II —

Die quantitative Bestimmung[1]) ergab für die Nachtausscheidung: Muskel I 0,0333 mg P_2O_5, Muskel II 0,004 mg P_2O_5 in je 10 ccm Ringerlösung.

Versuch 47.

29. X. 1920. Temporaria, männlich.

12^h 00'. Suspension beider Gastrocnemii in je 10 ccm Ringerlösung. Öfteres Wechseln bis 3^h 20'.

Phosphorsäureausscheidung: 3^h 20'—4^h 20' (1 Stunde): beide Muskeln —.

4^h 30'. Muskel I wieder in reine Ringerlösung, Muskel II in Ringer-Veratrin 1 : 100 000.

Phosphorsäureausscheidung:

4^h 30'—7^h 30' (3 Stunden)	Muskel	I	++,	Muskel	II —
7^h 30'—30. X. 10^h 00' . .	»	I	+++,	»	II ±.

Quantitative Bestimmung in je 10 ccm Ringerlösung: Muskel I 0,278 mg, Muskel II 0,006 mg P_2O_5.

Versuch 72.

30. XI. 1920. Temporaria, weiblich.

12^h 00'. Suspension beider Gastrocnemii in je 10 ccm Ringerlösung. Öfteres Wechseln bis 3^h 00'.

Phosphorsäureausscheidung: 3^h—3^h 30' bei beiden Muskeln —.

3^h 40' Muskel I in reine Ringerlösung, Muskel II in Ringer-Veratrin 1 : 200000.

Phosphorsäureausscheidung: 3^h 40'—7^h 00' (3 Stunden, 20 Minuten) Muskel I ++, Muskel II —.

Versuch 73.

1. XII. 1920. Temporaria, weiblich.

11^h 10'. Suspension beider Gastrocnemii in Ringerlösung. Öfteres Wechseln bis 12^h 15'.

---

1) Diese Bestimmungen erfolgten durch Vergleich der gefundenen Trübungen bzw. Niederschläge mit denen in Lösungen von bekanntem Phosphatgehalt und können keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit erheben. Ein Nephelometer stand uns damals leider noch nicht zur Verfügung. Siehe S. 194.

Phosphorsäureausscheidung: 12^h 15'—12^h 45' bei beiden Muskeln —.

1^h 00' Muskel I in reine Ringerlösung, Muskel II in Ringer-Veratrin 1 : 200 000.

Phosphorsäureausscheidung: 1^h 00'—4^h 00' (4 Stunden) Muskel I +, Muskel II —.

Aus diesen, unter einer größeren Reihe gleich lautender ausgewählten Versuchen geht hervor, daß Veratrin bereits in sehr kleinen Dosen die Ausscheidung der Phosphorsäure hemmt. Es fragt sich nun, ob diese Tatsache in irgendwelchem Zusammenhang mit der Wirkung geringer Veratrinkonzentrationen auf den Muskel steht und weiterhin, ob sie eine Erklärung für diese Wirkung zu liefern vermag. Für die Beantwortung der ersten Frage ist folgendes von Bedeutung.

Wie bekannt, geht die Eigenschaft des mit Veratrin vergifteten Muskels, typische »Veratrinzuckungen« auszuführen, im Laufe einer Reihe frequenter Einzelreize allmählich verloren, so daß der auf diese Weise beanspruchte Muskel schließlich ganz normale Zuckungen ausführt, bei denen der absteigende Ast also gar nicht verlängert erscheint und der Doppelgipfel verschwunden ist. Wenn man die Fähigkeit des vergifteten Muskels, Veratrinzuckungen auszuführen, mit der Herabsetzung der Phosphorsäureausscheidung in Zusammenhang bringen will, so muß man voraussetzen, daß umgekehrt das Wiederkehren der Normalzuckung beim wiederholt gereizten Veratrinmuskel mit einem Ansteigen der vorher herabgesetzten H_3PO_4-Ausscheidung einhergehen muß. Daß dies der Fall sein würde, erschien von vornherein wahrscheinlich, da Embden und Adler (a. a. O.) am ermüdeten Muskel Zunahme der Ausscheidung festgestellt haben, die während der Erholung wieder zurückgeht. Daß dies auch für den Veratrinmuskel zutrifft und daß dem Verschwinden der Veratrinzuckung tatsächlich ein Wiederansteigen der H_3PO_4-Ausscheidung entspricht, konnten wir in einer Reihe von Versuchen feststellen, unter denen die folgenden hier wiedergegeben werden sollen.

Versuch 53.

6. XI. 1920. Temporaria, weiblich.

10^h 45'. Suspension beider Gastrocnemii in je 10 ccm Ringerlösung. Öfteres Wechseln der Lösung.

Phosphorsäureausscheidung: 1^h 45'—2^h 15' (30 Minuten) bei beiden Muskeln —.

2^h 45'. Muskel I wieder in reine Ringerlösung, Muskel II in Ringer-Veratrin. hydrochlor. 1 : 200 000.

Phosphorsäureausscheidung: 2^h 45′—3^h 15′ (30 Minuten) Muskel I ±, Muskel II —.

3^h 21′—3^h 39′ werden beide Muskeln mit Einzelinduktionsschlägen gereizt, während derer bei Muskel II die Veratrinzuckungen verschwinden. Nach Aufhören der Reizung tritt Erholung ein und der Doppelgipfel tritt wieder auf.

Phosphorsäureausscheidung:

3^h 15′—3^h 45′	Muskel I	+,	Muskel II	+
3^h 45′—4^h 15′ (30 Minuten) . . .	» I	+,	» II	—
4^h 15′—5^h 15′ (60 ») . . .	» I	+,	» II	—
5^h 15′—7^h 15′ (2 Stunden) . . .	» I	+,	» II	—
7^h 15′—9^h 15′ (2 ») . . .	» I	+,	» II	—
9^h 15′—7. XI. 12^h 0′ (15 Stunden)	» I	+++,	» II	+

Quantitativ: Muskel I 0,10 mg, Muskel II 0,015 mg in je 10 ccm.

Versuch 54.

8. XI. 1920. Temporaria, weiblich.

11^h 10′. Suspension beider Gastrocnemii in je 10 ccm Ringerlösung. Öfteres Wechseln der Ringerlösung.

Phosphorsäureausscheidung: 4^h 10′—4^h 40′ bei beiden Muskeln —.

4^h 40′. Muskel I wieder in reiner Ringerlösung, Muskel II in Ringer-Veratrin. hydrochlor. 1 : 100 000.

Phosphorsäureausscheidung 4^h 40′—5^h 40′: Muskel I ±, Muskel II —.

5^h 45′—6^h 03′. Beide Muskeln werden mit Einzelinduktionsschlägen gereizt.

Phosphorsäureausscheidung:

5^h 40′—6^h 10′ (30 Minuten) . . .	Muskel I	+,	Muskel II	+
6^h 10′—7^h 10′ (1 Stunde) . . .	» I	+,	» II	±
7^h 10′—9^h 10′ (2 Stunden) . . .	» I	+,	» II	—
9^h 00′—11^h 10′ (2 Stunden) . .	» I	++,	» II	—
11^h 10′—9. XI. 10^h 0′ (11 Stunden)	» I	+++,	» II	+

Quantitativ: Muskel I 0,083 mg, Muskel II 0,008 mg, in je 10 ccm.

Es zeigt sich, daß infolge der Ermüdung auch beim Veratrinmuskel die Ausscheidung der H_3PO_4 zunimmt, um sehr bald danach während der Erholung wieder abzusinken. Der Parallelismus zu der Erscheinung des Aufhörens und des Wiederauftretens der Veratrinzuckung liegt auf der Hand.

Was die nähere Ursache der Herabsetzung der Phosphorsäureausscheidung ist, kann derzeit noch nicht mit Sicherheit gesagt werden. Embden ist geneigt, die Höhe der Phosphorsäureausscheidung als ein Maß für die Permeabilität der Muskelgrenzschichten anzusehen und es ist sicher, daß diesem Faktor hierbei eine ausschlaggebende

Rolle zufallen muß, obwohl die Quellbarkeit und Säurebindungsfähigkeit der Kolloide im Inneren der Muskelfaser, namentlich im Sarkoplasma, für den Grad der Phosphorsäureausscheidung sehr gut mitbestimmend sein können. Wie dem auch sei, auf jeden Fall hängt die Phosphorsäureausscheidung von dem Kolloidzustand der Muskelproteine ab; es muß also die Wirkung des Veratrins letzten Endes als eine Zustandsänderung der Muskelkolloide aufgefaßt werden. Wie wir uns dieselbe vorzustellen haben, soll im weiteren Laufe dieser Arbeit und namentlich in einer nächsten Mitteilung eingehend erörtert werden. Worauf es uns in diesem Zusammenhange lediglich ankommt, ist der Nachweis, daß der eigentümliche funktionelle Zustand des mit Veratrin vergifteten Muskels mit der Herabsetzung der Phosphorsäureausscheidung in ursächlichem Zusammenhange zu stehen scheint. Hierfür spricht nun außer den bereits erörterten Tatsachen noch eine weitere Reihe von Beobachtungen, zu denen wir uns jetzt wenden wollen.

Wie bereits oben erwähnt wurde, verursachen hohe Veratrinkonzentrationen nie, oder doch nur ganz vorübergehend, typische Veratrinzuckungen. Dem Fehlen des Doppelgipfels und der typischen Verlängerung des absteigenden Astes entspricht es, daß wir bei diesen Konzentrationen keine Herabsetzung der H_3PO_4-Ausscheidung, meist sogar eine geringe Zunahme, feststellten. Folgende Beispiele erläutern dies Verhalten.

Versuch 80.

2. V. 1921. Temporaria, weiblich.

Beide Gastrocnemii um $12^h\,00'$ in je 10 ccm Ringerlösung suspendiert. Danach häufiger Wechsel der Ringerlösung bis $3^h\,00'$.

$3^h\,00'$—$3^h\,30'$	Phosphorsäureausscheidung in Muskel	I —,	Muskel II —
$3^h\,30'$—$4^h\,00'$	» » »	I ±,	» II —
$4^h\,00'$—$4^h\,30'$	» » »	I —,	» II —

$4^h\,35'$ erhält Muskel I reine Ringerlösung, Muskel II dagegen Ringer-Veratrin 1 : 1000. Sofort Verkürzung von Muskel II. Eine gleich danach ausgelöste Zuckung hat noch gerade Veratrincharakter, die nächste schon ist normal und stark geschwächt.

$4^h\,35'$—$5^h\,00'$	Ausscheidung bei Muskel	I —,	bei Muskel II +
$5^h\,00'$—$5^h\,30'$	» » »	I —,	» » II +

Muskel II ist seit $5^h\,10'$ unerregbar.

$5^h\,30'$ kommen beide Muskeln in reine Ringerlösung.

$5^h\,30'$—$6^h\,00'$. Ausscheidung bei Muskel I —, bei Muskel II ±. Muskel II gerät nun langsam in die zweite irreversible Kontraktur.

Versuch 71.

29. XI. 1920. Temporaria, weiblich.

11^h 45′. Suspension beider Gastrocnemii in je 10 ccm Ringerlösung. Häufiges Wechseln der Lösung.

Phosphorsäureausscheidung: 3^h 00′—3^h 30′ (30 Minuten). Bei beiden Muskeln —.

3^h 40′. Muskel I bleibt in reiner Ringerlösung, Muskel II erhält Ringer-Veratrin 1 : 1000.

Phosphorsäureausscheidung:

3^h 40′—4^h 10′	Muskel I —,	Muskel II ±
4^h 10′—4^h 40′ (30 Minuten)	» I —,	» II ±
4^h 40′—6^h 00′ (1 Stunde, 20 Minute)	» I ±,	» II +

Versuch 67.

22. XI. 1920. Temporaria, männlich.

12^h 30′. Suspension beider Gastrocnemii in je 10 ccm Ringerlösung. Öfteres Wechseln der Lösung.

Phosphorsäureausscheidung: 3^h 45′—4^h 15′. Bei beiden Muskeln —.

4^h 15′. Muskel I reine Ringerlösung, Muskel II Veratrin hydrochl. 1 : 1000.

Phosphorsäureausscheidung:

4^h 15′—4^h 45′	Muskel I —,	Muskel II +
4^h 45′—5^h 15′	» I —,	» II +

Auch diese Versuche stützen die Annahme, daß die typische Veratrinkurve bedingt ist durch die Hemmung der H_3PO_4-Ausscheidung, wie denn auch umgekehrt das Ausbleiben der »Veratrinzuckung« nur in den Fällen beobachtet wird, bei denen keine herabgesetzte H_3PO_4-Ausscheidung vorhanden ist. Bevor wir einer eingehenderen Erörterung dieser Theorie näher treten, sollen noch einige Versuche besprochen werden, deren Ergebnisse wesentlich zur Klärung unserer Anschauungen über die Veratrinwirkung beizutragen vermögen.

Eine der interessantesten Beobachtungen, die wir Embden und seinen Mitarbeitern bezüglich des Verhaltens der H_3PO_4-Ausscheidung des Muskels verdanken, bezieht sich auf die Wirkung isotonischer, reiner Rohrzuckerlösungen. Es ist schon länger bekannt, daß Muskeln in einer 7%igen Rohrzuckerlösung ihre Erregbarkeit schnell verlieren und sie nach Zurückbringen in Ringerlösung wiedergewinnen. Nun zeigten Embden und Adler[1]), daß diese Rohr-

1) Embden und Adler, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1922, Bd. 118, S. 1.

zuckerlähmung von einer stark gesteigerten H_3PO_4-Ausscheidung begleitet ist und sie haben es zum mindesten sehr wahrscheinlich gemacht, daß die Lähmung und die vermehrte H_3PO_4-Ausscheidung ursächlich miteinander verknüpft sind. Unter diesen Umständen schien es von großem Interesse, festzustellen, wie sich Rohrzucker und Veratrin, von denen der erstere die H_3PO_4-Ausscheidung erhöht, das andere sie anscheinend herabsetzt, in ihren Wirkungen auf den Muskel gegenseitig beeinflussen.

Es wurde zu diesem Zwecke meist so verfahren, daß Veratrin, statt wie sonst in Ringerlösung, in Rohrzuckerlösung aufgelöst wurde. Und während der eine Gastrocnemius in reine Rohrzuckerlösung gebracht wurde, kam der andere in jene Rohrzucker-Veratrinlösung. Es wurden sodann Art und Höhe der Zuckungen in regelmäßigen Zeitabständen geprüft, ferner der Zeitpunkt des Eintritts der Lähmung sowie der Erholung (nach Austausch der Rohrzuckerlösung gegen Ringerlösung) jeweils festgestellt und schließlich der zeitliche Verlauf der H_3PO_4-Ausscheidung sowohl während, wie nach der Lähmung bei beiden Muskeln vergleichend verfolgt. Der im allgemeinen ziemlich gleichmäßige Verlauf der Versuche wird durch folgende Beispiele dargestellt.

Versuch 56.

9. XI. 1920.

12^h 10′. Suspension beider Gastrocnemii in Ringerlösung. Öfteres Wechseln bis 1^h 30′.

1^h 30′ beide Muskeln in 7%ige Rohrzuckerlösung, die um 4^h 10′ erneuert wird.

Phosphorsäureausscheidung: 4^h 10′—4^h 40′ (30 Minuten): Muskel I ++, Muskel II ++.

4^h 40′ kommt Muskel I in reine Ringerlösung, Muskel II in Ringer-Veratrin 1 : 200 000.

Phosphorsäureausscheidung:

4^h 40′—5^h 10′	(30 Minuten)	Muskel I	++,	Muskel II	±
5^h 10′—6^h 10′	(1 Stunde)	» I	+,	» II	—
5^h 10′—7^h 10′	(2 Stunden)	» I	+,	» II	—
7^h 10′—10^h 10′	(3 »)	» I	++,	» II	—.

Ergebnis: Schneller Rückgang der durch Rohrzucker bewirkten Permeabilitätssteigerung unter Veratrinwirkung.

Versuch 60.

12. XI. 1920.

12^h 00′. Suspension beider Gastrocnemii in Ringerlösung. Häufiges Wechseln bis 3^h 30′.

Phosphorsäureausscheidung: 3^h 30′—4^h 00′ (30 Minuten), bei beiden Muskeln —.

4^h 15′. Muskel I in 7 %ige Rohrzuckerlösung, Muskel II in Rohrzuckerlösung plus Veratrin 1 : 100000.

Phosphorsäureausscheidung: 4^h 15′—5^h 15′ (1 Stunde) Muskel I +, Muskel II —.

5^h 30′. Verstärkung der Veratrinkonzentration auf 1 : 25000.

5^h 15′—6^h 15′ (1 Stunde) Muskel I ++, Muskel II +.

Ergebnis: Wesentlich geringere H_3PO_4-Ausscheidung in der Rohrzucker-Veratrinlösung.

Versuch 61.

13. XI. 1920.

12^h 10′. Suspension beider Gastrocnemii in Ringerlösung. Häufiges Wechseln bis 3^h 15′.

Phosphorsäureausscheidung: 3^h 15′—3^h 45′ (30 Minuten) bei beiden Muskeln —.

3^h 55′. Muskel I in reine 7 %ige Rohrzuckerlösung, Muskel II in die gleiche Lösung plus Veratrin 1 : 50000.

Phosphorsäureausscheidung:

3^h 55′—4^h 55′ (1 Stunde)	Muskel I ++,	Muskel II +
5^h 55′—6^h 55′ (1 »)	» I ++,	» II +
6^h 55′—7^h 15′ (1 » , 20 Minuten)	» I ++,	» II +

Ergebnis: Wie voriger Versuch.

Versuch 62.

15. XI. 1920. (Vgl. Kurve.)

11^h 50′. Suspension beider Gastrocnemii in reiner Ringerlösung. Häufiges Wechseln bis 3^h 30′.

Phosphorsäureausscheidung: 3^h 30′—4^h 00′ (30 Minuten) bei beiden Muskeln —.

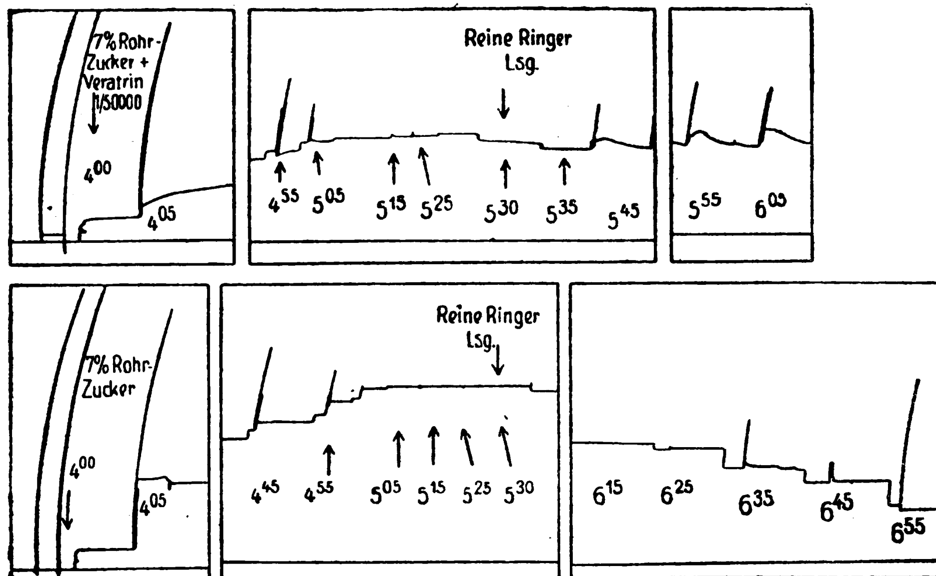
4^h 00′. Muskel I in 7 %ige Rohrzuckerlösung, Muskel II in die gleiche Lösung plus Veratrin 1 : 50000.

Phosphorsäureausscheidung:

4^h 00′—5^h 00′ (1 Stunde)	Muskel I +,	Muskel II ±
5^h 00′—5^h 30′ (30 Minuten)	» I +,	» II +
5^h 30′ beide Muskeln in reine Ringerlösung.		
5^h 30′—6^h 00′ (30 Minuten)	Muskel I +,	Muskel II —
6^h 00′—6^h 30′ (30 »)	» I ±,	» II —
6^h 30′—7^h 00′ (30 »)	» I +,	» II —
7^h 00′—7^h 30′ (30 »)	» I +,	» II —

Ergebnis: Langsamere Zunahme und schnellere Abnahme der H_3PO_4-Ausscheidung beim Veratrinmuskel. Die Kurve zeigt das langsamere Ver-

schwinden und die schnellere Wiederkehr der Erregbarkeit beim Veratrinmuskel.



Oben: Rohrzucker-Veratrin. Unten: Rohrzucker allein. Beide Muskeln werden im gleichen Stromkreis gereizt.

Versuch 64.

18. XI. 1920.

11^h 00′. Suspension beider Gastrocnemii in Ringerlösung. Häufiges Wechseln bis 4^h 15′.

Phosphorsäureausscheidung: 4^h 15′—4^h 45′ (30 Minuten) bei beiden Muskeln —.

4^h 55′. Muskel I in 7 %ige Rohrzuckerlösung, Muskel II in dieselbe Lösung plus Veratrin 1 : 50000.

Phosphorsäureausscheidung: 4^h 55′—6^h 25′ (30 Minuten) Muskel I ++, Muskel II ±.

6^h 25′ beide Muskeln in reine Ringerlösung.

6^h 25′—6^h 55′ (30 Minuten)	Muskel I +,	Muskel II ±
6^h 55′—7^h 55′ (1 Stunde)	» I ±,	» II —
7^h 55′—19. XI. 10^h 00′ (14 Stunden)	» I ++,	» II ±

Beide Muskeln sind noch gut erregbar. Veratrinmuskel gibt typische Kurve.

Ergebnis: Geringere Ausscheidung des Veratrinmuskels in Rohrzucker. Schnelleres Sinken der Ausscheidung nach Einbringen in Ringer.

Aus den angeführten Versuchen geht hervor, daß sich **Rohrzucker und Veratrin, den Erwartungen entsprechend, in ihren Wirkungen auf die Phosphorsäureausscheidung** und, wie die beigegebene Kurve (zu Versuch 62) zeigt, **gleichlaufend auf**

Lähmung und Erholung des Muskels antagonistisch verhalten. Es genügt der Zusatz geringer Veratrindosen zur Rohrzuckerlösung, um den Eintritt der Lähmung wesentlich hinauszuschieben, die Erholung nach Wiedereinbringen in reine Ringerlösung zu beschleunigen und den durch Rohrzucker bedingten Anstieg der Phosphorsäureausscheidung zu hemmen. Eine vollständige Aufhebung der Rohrzuckerwirkung durch das Veratrin konnte nicht erzielt werden. Die Anwendung höherer Konzentrationen des Giftes hat hier natürlich keinen Zweck, da diese ja selbst erhöhend auf die Phosphorsäureausscheidung und lähmend wirken.

Wenn wir die Ergebnisse unserer Veratrinversuche zusammenfassen, so können wir sagen, daß die eigenartige Wirkung dieses Giftes auf die Zuckungskurve des Muskels von einer Herabsetzung der Phosphorsäureausscheidung begleitet ist, die als Folge einer ganz bestimmten Veränderung des Kolloidzustandes der Muskeleiweißkörper zu betrachten ist. In dieser durch das Veratrin bedingten Veränderung des Zustandes der Muskelkolloide, hätten wir demnach die Ursache seiner Wirkung zu sehen.

Nachdem diese Arbeit bereits in allen wesentlichen Punkten längst abgeschlossen war, ist es uns durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Professor Bechhold ermöglicht worden, die obigen Befunde mit Hilfe des ausgezeichneten Nephelometers von Kleinmann[1]) nachzuprüfen und unsere Angaben quantitativ zu gestalten. Für die große Liebenswürdigkeit, mit welcher Herr Professor Bechhold uns sein Nephelometer zur Verfügung stellte, sei ihm auch an dieser Stelle unser verbindlichster Dank ausgesprochen.

Die nephelometrischen Versuche gestalteten sich folgendermaßen. Nach etwa einstündigem Auswaschen der Muskeln, wobei die Ringerlösung etwa alle 10 Minuten gewechselt worden ist, wurde die Phosphorsäureausscheidung stets in halbstündigen Perioden untersucht. Nach zwei Perioden, während derer sich beide Muskeln in reiner Ringerlösung befanden, kam der eine in eine Veratrinlösung von 1 : 200000. Nach weiteren zwei Perioden, in denen nur spärliche Einzelzuckungen ausgeführt wurden, wurden beide Muskeln im Laufe der fünften Periode rhythmisch bis zur völligen Erschöpfung gereizt. Während der sechsten Periode blieben die Muskeln wieder in vollkommener Ruhe. Die Menge der Flüssigkeit, mit der die Muskeln beschickt wurden, betrug in diesen Versuchen stets 15 ccm.

---

1) Kleinmann, Biochemische Zeitschrift 1920, Bd. 99, S. 19.

Zwecks Bestimmung der Phosphorsäure in den einzelnen Proben wurde zu 12 ccm derselben 4 ccm des Strychnin-Molybdängemisches hinzugefügt und die Intensität der so entstandenen Trübung mit einer durch eine Phosphorsäurelösung von genau bekanntem Gehalte verursachten im Nephelometer verglichen. Auf die Beschreibung und Handhabung des Kleinmannschen Nephelometers kann hier nicht eingegangen werden und es wird diesbezüglich auf die ausführliche Originalarbeit Kleinmanns verwiesen. Von der Zuverlässigkeit der auf diese Weise gewonnenen Werte haben wir uns in eigens zu diesem Zwecke angestellten Versuchen überzeugt. Die zum Vergleiche verwendete Standardlösung war mit Na_2HPO_4 hergestellt worden und enthielt: 0,9812 mg Phosphorsäure im Liter, als H_3PO_4 berechnet. Tabelle 2 enthält die von beiden Muskeln in den einzelnen Perioden ausgeschiedenen Mengen H_3PO_4 in Milligrammen.

Tabelle 2.

Die H_3PO_4-Ausscheidung unter Veratrinwirkung.
(Die Zahlen bedeuten Milligramme.)

Perioden	Versuch 179 23. XI. 1921 Temporaria ♀		Versuch 180 24. XI. 1921 Temporaria ♀		Versuch 181 25. XI. 1921 Temporaria ♂		Anmerkung
	Kontrollmuskel	Veratrinmuskel	Kontrollmuskel	Veratrinmuskel	Kontrollmuskel	Veratrinmuskel	
I. Periode	0,0095	0,0095	0,0179	0,0179	0,0130	0,0130	Normalperioden
II. »	0,0089	0,0089	0,0131	0,0130	0,0120	0,0120	
III. »	0,0070	0,0069	0,0130	0,0115	0,0119	0,0106	Veratrinperioden
IV. »	0,0067	0,0061	0,0121	0,0101	0,0117	0,0096	
V. »	0,0094	0,0100	0,0168	0,0170	0,0132	0,0135	Veratrin + Arbeit
VI. »	0,0080	0,0067	0,0149	0,0114	0,0120	0,0103	Veratrin + Ruhe

Wie ersichtlich, bestätigen auch diese Bestimmungen in einwandfreier Weise die Ergebnisse der vorhergehenden Versuche. Während sich die Phosphorsäureausscheidung beider Muskeln im Laufe der zwei Normalperioden stets ungefähr auf gleicher Höhe hielt, ist die Ausscheidung des mit Veratrin vergifteten Muskels dem Kontrollmuskel gegenüber immer merklich herabgesetzt. Entsprechend auch unseren bisherigen Beobachtungen bilden hiervon lediglich jene Perioden eine Ausnahme, in denen die Muskeln ermüdende Arbeit zu leisten hatten. Hier verschwindet mit der

Fähigkeit Veratrinzuckungen auszuführen, vorübergehend auch die Herabsetzung der Phosphorsäureausscheidung. Die Phosphorsäureausscheidung des Veratrinmuskels ist sogar im Laufe der Arbeitsperiode nicht unerheblich höher, als die des unvergifteten Muskels. Da sämtliche ausgeführten Versuche diesbezüglich vollkommen im gleichen Sinne verliefen, konnte an der Richtigkeit dieser Beobachtung nicht gezweifelt werden. Es fragte sich daher, weshalb der mit Veratrin vergiftete Muskel während der Arbeit mehr Phosphorsäure ausscheidet, als der normale. Die nächstliegende Annahme war hier folgende. Da die Phosphorsäureausscheidung des Veratrinmuskels während der Ruheperioden (in unseren Versuchen Periode 3 und 4) geringer ist, als die des unvergifteten Muskels, und die Bildung freier, anorganischer Phosphorsäure nach dem Ergebnis unserer Laktacidogenbestimmungen durch das Gift nicht herabgesetzt wird, so muß es im Laufe der Zeit im veratrinisierten Muskel zu einer Anhäufung von Phosphorsäure kommen. Wird nun während der ermüdenden Arbeit die durch das Veratrin bedingte Dichtung der Grenzschichten vorübergehend aufgehoben, so wird gleichzeitig mit der neugebildeten auch die früher zurückgehaltene Phosphorsäure jetzt ausgeschieden und hierdurch die Gesamtmenge derselben vermehrt. Trifft diese Annahme zu, so war zu erwarten, daß die während der Arbeit seitens des Veratrinmuskels ausgeschiedene Phosphorsäuremenge eine um so höhere sein würde, je später

Tabelle 3.

Die H_3PO_4-Ausscheidung der Veratrinmuskel bei sofortiger ermüdender Arbeit.
(Die Zahlen bedeuten Milligramme.)

Perioden	Versuch 195 6. XII. 1921 Temporaria ♂		Versuch 196 8. XII. 1921 Temporaria ♀		Versuch 197 9. XII. 1921 Temporaria ♂		Anmerkung
	Kontrollmuskel	Veratrinmuskel	Kontrollmuskel	Veratrinmuskel	Kontrollmuskel	Veratrinmuskel	
I. Periode	0,0112	0,0112	0,0098	0,0097	0,0092	0,0093	Normalperioden
II. »	0,0102	0,0103	0,0092	0,0092	0,0087	0,0087	
III. »	0,0124	0,0121	0,0107	0,0105	0,0098	0,0097	Veratrin + Arbeit
IV. »	0,0101	0,0092	0,0100	0,0093	0,0089	0,0086	Veratrin + Ruhe
V. »	0,0096	0,0080	0,0091	0,0076	0,0082	0,0069	
VI. »	0,0109	0,0114	0,0103	0,0106	0,0097	0,0101	Veratrin + Arbeit

im Laufe der Veratrinwirkung die ermüdende Reizung vorgenommen wird, und daß sie nicht größer sein würde, wie die des Kontrollmuskels, wenn die Reizung sofort nach dem Hinzufügen des Giftes erfolgt. Daß dies auch tatsächlich zutrifft, ergibt sich aus Tabelle 3. In diesen Versuchen wurde nach zwei Normalperioden der eine Muskel mit Veratrin versetzt, und nun sofort mit der rhythmischen Reizung begonnen. In dieser Periode scheiden zwar beide Muskeln mehr aus, als in den vorgehenden, die Ausscheidung des Veratrinmuskels ist aber eher etwas geringer, als die des normalen. Nach zwei Ruheperioden, in denen der vergiftete Muskel naturgemäß weniger Phosphorsäure ausscheidet, ist die Ausscheidung desselben, in der letzten Arbeitsperiode, ebenso wie in den vorherigen Versuchen erheblich höher, als die des anderen Muskels. Diese Versuche bestätigen also unsere oben gemachte Annahme.

III. Zur Theorie der tonischen Muskelzuckung und der Veratrinwirkung.

Die nächstliegende Frage, die sich aus den dargelegten Untersuchungen ergibt, ist naturgemäß die nach dem eigentlichen Wesen des Zusammenhanges, der zwischen der Kolloidwirkung des Veratrins und dem eigentümlichen funktionellen Verhalten des gereizten, mit Veratrin vergifteten Muskels besteht. Die Theorie der Veratrinwirkung, zu der wir gelangt sind, wollen wir auf der breiteren Grundlage von Vorstellungen über das Wesen der sogenannten tonischen Muskelzuckung entwickeln. In der Tat bildet die typische Veratrinzuckungskurve nur einen Sonderfall aus der Reihe von Erscheinungen am tätigen Muskel, die durch eine auffallende Verlängerung des Plateaus und der Erschlaffungsperiode gekennzeichnet sind, wie die Funkesche Nase und die Tigelsche Kontraktur. Es handelt sich um Dauerverkürzungen, die als Folge einer einmaligen motorischen Erregung auftreten, um eine besonders starke Ausbildung dessen, was man als »tonischen Anteil« der Muskelzuckung (de Boer[1]) bezeichnet. Dabei ist der Begriff der Dauer naturgemäß ein relativer. Während man ursprünglich nur solche Muskelzuckungen als »tonische« bezeichnete, bei denen das Stadium der Verkürzung besonders lange anhält, wie bei den glatten Muskeln, so kam man schließlich dazu, in jeder Muskelzuckung, auch bei der schnellsten, ein tonisches Stadium zu unterscheiden. Es ist dies die, wenn auch noch so kurz dauernde Phase, während derer der Muskel

1) de Boer, Zeitschr. f. Biol. 1915, Bd. 65, S. 239.

sich auf der durch die aktive Zusammenziehung erreichten Höhe hält. Wir werden in einer besonderen Abhandlung am Schluß dieser Reihe von Arbeiten das komplexe Problem von Kontraktur und Tonus ausführlich erörtern. Hier sei nur darauf hingewiesen, daß alle Formen »tonischer Einzelzuckung«, so verschieden sie auch im zeitlichen Ablauf sich darstellen, Modifikationen der Einzelzuckung sind und demnach alle Dauerkontrakturen, die als Folge einer einmaligen motorischen Reizung des Muskels auftreten, auf demselben chemischen Vorgang beruhen, wie die gewöhnliche Muskelzuckung, auf der Bildung von Milchsäure und Phosphorsäure aus Laktacidogen.

Bei der Analyse dessen, was wir als tonischen Anteil der Einzelzuckung bezeichnen, kommt es uns heute zugute, daß wir nicht mehr allein mit Kurvenformen operieren, sondern daß wir zur Kennzeichnung der funktionellen Vorgänge im Muskel Art und Umfang der Stoffwechselprozesse, den Wert der energetischen Umsetzungen und nicht zuletzt den Wechsel der physikalisch-chemischen Zustandsbedingungen der Muskelaktion mit heranziehen können. Doch werden auch diese Hilfsmittel nicht genügen, wenn wir nicht zugleich die Struktur der lebenden Substanz mit in Betracht ziehen. Deshalb ist ohne Zweifel die Theorie der scharfen funktionellen Scheidung von Sarkoplasma und Fibrille, wie sie bereits 1858 von Schiff, endgültig aber erst 1896 von Botazzi[1]) durchgeführt und wie sie besonders glücklich von Joteyko[2]) angewandt wurde, so überaus fruchtbar geworden für das Verständnis einer großen Reihe von Erscheinungen am tätigen Muskel.

Nach Botazzi hat das Sarkoplasma die ursprüngliche Eigenschaft protoplasmatischer Zellgebilde, sich auf Reiz hin, langsam und träge zusammenzuziehen, behalten, während die besonders differenzierten Fibrillen allein der schnellen Zuckung fähig sind. In dem Bilde der Zuckung eines gereizten Muskels werden sich daher, nach Maßgabe der relativen Verteilung von Sarkoplasma und Fibrillen diese beiden Funktionen bemerkbar machen.

Dem entspricht es, daß die an Sarkoplasma reichen Muskeln den Typus der langsamen Zuckung, die an Fibrillen reichen jedoch den der flinken aufweisen. Im Verlauf der Einzelzuckung wird bei ungeändertem, durch die Fibrillenaktion bedingtem, aufsteigendem Teil der Kurve das Plateau um so länger, der Abstieg um so mehr

1) Botazzi, Archiv f. Physiologie 1901, S. 377.
2) Joteyko, Travaux de l'institut Solvay 1902, Bd. V, S. 229.

verzögert sein, je reicher an Sarkoplasma ein Muskel ist. In ihrer folgerichtigen Durchführung muß die Botazzische Theorie zu der Annahme führen, daß alle Dauerverkürzungen tonischer Art Sarkoplasmafunktion seien.

Ausgehend von diesen, von der Mehrzahl der heutigen Physiologen anerkannten Grundanschauungen Botazzis, sind wir zu einer Reihe einfacher Vorstellungen gelangt über den zeitlichen Ablauf der in der Muskelfaser auf einen Reiz hin sich abspielenden chemischen und physikalisch-chemischen Veränderungen als Ursachen der in der Zuckungskurve zum Ausdruck kommenden funktionellen Veränderungen des Muskels.

Wir gehen von der wohl sicherlich berechtigten Annahme aus, daß der auf Reiz, insbesondere von den motorischen nervösen Apparaten her, ausgelöste Prozeß der Säurebildung sich an oder in der Fibrille abspielt. Es spricht hierfür ganz besonders auch der Befund Embdens[1]), daß ein Muskel um so reicher an Betriebssubstanz, d. h. an Laktacidogenphosphorsäure, ist, je reicher er an Fibrillen, je flinker er ist. Es enthalten also die weißen Muskeln am meisten, die roten und der Herzmuskel erheblich weniger, die glatten nur Spuren von Laktacidogen. Kürze des Zuckungsverlaufes, relativer Gehalt an quer gestreiften Fibrillen und Laktacidogenmenge verhalten sich also gleichsinnig.

Der plötzlichen Bildung der Säure an der Fibrille muß unmittelbar der Abfluß, die Wegdiffusion, folgen und zwar zunächst in das umgebende Sarkoplasma. Da wir im Sarkoplasma anfänglich eine relativ geringe H-Ionenkonzentration annehmen müssen, so erfolgt der Säureabfluß im ersten Augenblick äußerst schnell und mit ihm der Beginn der Fibrillenentquellung und Erschlaffung. Ob bei diesem Vorgang eine besondere, die Säure gleichsam aus der Fibrille heraus und an sich ziehende Substanz an den Erholungsorten eine Rolle spielt, wie Meyerhof[2]) annimmt, bleibt außer Betracht. Zugleich aber beginnt nun die Wirkung der Säuren auf das Sarkoplasma. Hydration und Viskosität seiner Eiweißkolloide nehmen zu, und von diesem Augenblick an bestimmen Quellung und Entquellung des Sarkoplasma den weiteren Verlauf der Zuckungskurve. Zunächst dadurch, daß das Sarkoplasma, wie Botazzi es voraussetzt, selbst sich relativ langsam zusammenzieht, und in der Tat wird man für die Erklärung mancher Erscheinungen diese Annahme kaum ent-

1) Embden und Adler, Zeitschr. f. phys. Chemie 1921, Bd. 113, S. 201.
2) Meyerhof, Pflügers Archiv 1920, Bd. 182, S. 284.

behren können. Sodann aber dadurch, daß die relativ langsam verlaufende Quellung und Entquellung des Sarkoplasma indirekt auf die Entquellung der Fibrillen rückwirken muß. Denn es ist klar, daß der Abfluß der Säuren aus der Fibrille und damit der zeitliche Verlauf ihrer Erschlaffung von der Aufrechterhaltung eines Gefälles der H-Ionenkonzentrationen zwischen beiden Medien abhängig ist. Von dem Augenblick an, wo etwa das relativ langsamer entquellende Sarkoplasma die gleiche H-Ionenkonzentration erreicht, wie die Fibrille, muß der Säureabfluß aus letzterer im gleichen Tempo verlaufen wie die Entsäuerung des Sarkoplasma.

Damit kommen wir zum dritten Teil des Gesamtprozesses, der Entsäuerung und Entquellung des Sarkoplasma. Der Mechanismus dieses Vorganges ist nach unserem heutigen Wissen ein zweifacher. Zunächst muß auch hier die Wegdiffusion der Säuren eine Rolle spielen. Aus dem Sarkoplasma fließen sie in die Zwischenzellräume ab, wo sie vom Blut- und Säftestrom aufgenommen werden. Es ist klar, daß dieser Teil der Säuren-Beseitigungsprozesse wiederum von dem Gefälle der H-Ionenkonzentrationen, weiterhin aber auch von dem Permeabilitätszustand des Sarkolemms bestimmt wird. Neben diesem rein physikalischen Prozeß sind aber weiterhin von besonderer Bedeutung Restitution und Oxydation, wie uns die neuesten Forschungen von Parnas[1]) und Meyerhof[2]) zeigten, Vorgänge, die sich wahrscheinlich im Innern der Muskelzelle, also im Sarkoplasma abspielen.

Die in den vorstehenden Ausführungen dargelegte Theorie der örtlichen und zeitlichen Reizfolgen in der quergestreiften Muskelfaser vermag uns eine befriedigende Erklärung für eine große Reihe von Vorgängen zu geben, die mit dem Ablauf der typischen, einfachen Muskelzuckung verbunden sind, und vor allem für mancherlei Abweichungen, die im Verhalten des zweiten und dritten Teiles der Muskelkurve zutage treten.

Unter normalen Umständen, solange also keinerlei Störungen den Gang der chemischen und physikalischen Vorgänge im Muskel abändern, wird die Geschwindigkeit des Zuckungsablaufes eine maximale sein. Die bekannten Unterschiede im Zuckungsablauf verschiedener Muskelarten sind dann lediglich durch den verschiedenen relativen Gehalt an Sarkoplasma und Fibrillen und durch mehr oder minder große Permeabilität der Muskelgrenzschichten, ins-

1) Parnas, Ztrlbl. f. Phys. 1915, Bd. 30.
2) Meyerhof, Pflügers Archiv 1920, Bd. 182, S. 284.

besondere des Sarkolemms, vielleicht auch durch verschiedene Quellbarkeit ihrer Kolloide bedingt. Selbst bei den flinkesten Muskeln aber wird stets die zeitlich der Fibrillenaktion nachfolgende und langsamer ablaufende Quellung und Entquellung des Sarkoplasmas eine gewisse Verzögerung der Erschlaffung der Gesamtfaser, eine Art Bremsung bedingen, ohne die die Kurve gerade ebenso schnell abfallen würde, als sie anstieg. Wir haben hier die der inneren Unterstützung von v. Frey, der Bremsung von Rieger, dem tonischen Anteil der Zuckungskurve nach De Boer zugrunde liegenden Vorgänge.

Betrachten wir nun von den so gewonnenen Gesichtspunkten aus die Möglichkeiten einer Abänderung der Normalmuskelkurve im Sinne einer Verlängerung des Plateaus, einer Verstärkung des tonischen Anteils und der Entstehung eines Doppelgipfels, so sind a priori folgende gegeben.

Erstens: Die Menge der an der Fibrille gebildeten Säuren nimmt zu — vermehrte Laktacidogenspaltung — bei unveränderter Intensität der Beseitigungsvorgänge. Dann kann es zu verstärkter Zuckung der Fibrille und zugleich zu einer wenigstens vorübergehenden Säurestauung in der Faser und damit zu einer Verlängerung des Quellungsstadiums, d. h. zu einer Verlängerung der Zuckungsdauer kommen, die, wie ohne weiteres ersichtlich, nur die Phase des Plateaus und der Erschlaffung betreffen kann.

Zweitens: Die Menge der auf Reiz gebildeten Säuren bleibt normal, aber die Vorgänge, die zu ihrer Beseitigung führen, sind herabgesetzt. Dann muß es ebenfalls zu einer Säurestauung und zwar vorwiegend und zuerst im Sarkoplasma kommen. Dabei ist es für das Endergebnis gleichgültig, ob es sich um eine Hemmung der restitutiven, insbesondere der oxydativen Prozesse oder um eine primäre Beeinträchtigung der Durchlässigkeit der Grenzschichten, also vor allem des Sarkolemms, handelt.

Es kann im Rahmen dieser Arbeit nicht im einzelnen ausgeführt werden, inwieweit eine Reihe von teils noch als physiologisch zu bezeichnenden, teils aber auch pathologischer Abänderungen der normalen Zuckungskurve durch die obige Betrachtungsweise einem leichteren Verständnis zugänglich werden. Wir wollen vielmehr dazu übergehen, die von uns bei der Coffein- und Veratrinvergiftung am Muskel beobachteten Erscheinungen hier einzureihen.

Daß der Wirkungsmechanismus beider Gifte durchaus verschieden ist, geht aus den Versuchen der vorigen und dieser Arbeit mit aller Deutlichkeit hervor. Was zunächst das Coffein betrifft, so sahen wir (vorige Mitteilung), daß es in kleineren Dosen hemmend auf die

Restitution, in größeren außerdem noch steigernd auf die Säurebildung wirkt. Es greift also an zwei Stellen der Kette von Vorgängen und Bedingungen ein, die den normalen Ablauf der Zuckung bestimmen. Sowohl die Hemmung der restitutiven Säurebeseitigung als die Steigerung der Säurebildung müssen, einander verstärkend, zu einer Säurestauung und dadurch zur Kontraktur führen. Auf der Höhe der Kontraktur fanden wir die Durchlässigkeit der Grenzschichten, gemessen an der in gleichen Zeitabständen bestimmten Phosphorsäureausscheidung, erhöht. Ganz ähnliches sah Embden bei anderen Kontrakturformen, die mit vermehrter Säurebildung einhergehen, insbesondere auch bei der Ermüdungskontraktur. Wir folgen den Anschauungen Embdens, indem wir annehmen, daß die vermehrte Säurebildung und Säureanhäufung in der Faser zu einer Lockerung der Grenzschichten und damit zu einer vermehrten Säureausscheidung führt. Offensichtlich hält aber diese Mehrausscheidung mit der vermehrten Bildung weder zeitlich noch quantitativ Schritt, so daß eine Säurestauung bestehen bleibt. Mit dem Wechsel der gifthaltigen Lösung gegen reine Ringerlösung hört die Vermehrung der Säurebildung auf, der Säureüberschuß diffundiert in die umgebende Lösung und die Phosphorsäureausscheidung geht allmählich wieder auf die ursprüngliche Höhe zurück. Als Folge dieser Vorgänge sehen wir die Kontraktur wieder verschwinden.

Ganz im Gegensatz zum Coffein bewirkt Veratrin, wie hoch oder niedrig auch die angewandte Konzentration sei, keine Veränderung der Laktacidogenspaltung. Wenn wir zunächst die Wirkung geringer Konzentrationen ins Auge fassen, welche allein die typische Veratrinkurve herbeiführen, so sahen wir, daß sie mit einer sehr charakteristischen Herabsetzung der Phosphorsäureausscheidung einhergeht, die wir, ohne einer genaueren physikochemischen Analyse vorgreifen zu wollen, als eine Herabsetzung der Permeabilität durch Veränderung der Muskelkolloide deuten.

Diese Feststellungen erlauben es, die mannigfachen Erscheinungen der Veratrinwirkung, wie wir sie oben in 9 Sätzen kurz zusammenfaßten, in verhältnismäßig einfacher und vor allem einheitlicher Weise zu erklären.

Betrachten wir zunächst die typische doppelgipfelige Kurve nach geringen Veratrinkonzentrationen, die gewöhnlich noch durch eine besondere Höhe des ersten Gipfels ausgezeichnet ist. Es kann nicht zweifelhaft sein, daß der Gesamtkomplex dieser Erscheinung auf die eigenartige Kolloidwirkung des Veratrins zurückzuführen ist. Die Hemmung des Säureabflusses, die wir experimentell feststellten, muß

notwendig zu einer Säurestauung in der Faser führen, die zum mindesten die Verlängerung des absteigenden Astes der Zuckungskurve erklärt. Daß die Entstehung des zweiten Gipfels aber mit der Dichtung der Grenzschichten durch das Veratrin zusammenhängt, wird auch durch folgende Betrachtung wahrscheinlich. Bekanntlich erscheint der zweite Gipfel in wechselnder Höhe am absteigenden Aste und zwar so, daß er um so höher ist und um so schneller dem ersten folgt, je stärker die Vergiftung ist. In der Tat wird die Säurekonzentration im Sarkoplasma um so höher werden und ihr Maximum um so schneller erreichen, je stärker die charakteristische Hemmung der Phosphorsäureausscheidung ausgeprägt ist. Die mitunter zu beobachtende Erscheinung eines dritten Gipfels endlich und die im absteigenden Ast häufig zu beobachtenden Wellen mögen sich aus dem Gegenspiel zweier ständig einander bekämpfenden Prozesse erklären: der Membrandichtung durch das von außen eindringende Veratrin und der Membranlockerung durch die immer erneut sich anstauenden, im Muskel ständig gebildeten Säuren.

Ähnliche Gedankengänge führen auch zu einer Erklärung der unter 3. und 4. auf S. 181 geschilderten Erscheinungen, die bei der Ermüdung des mit Veratrin vergifteten Muskels beobachtet werden und die durch das Verschwinden der »Kontraktur« und des zweiten Gipfels im absteigenden Aste gekennzeichnet sind. Diese, bisher allen Erklärungen trotzende Tatsache können wir nun auf folgende Weise deuten. Trifft ein zweiter Reiz einen mit Veratrin vergifteten Muskel, bevor noch die bei dem ersten Reiz in ihm gebildeten Säuren völlig beseitigt sind, also während des zweiten Teiles der verzögerten Zuckung, so wird die mit jedem neuen Reiz sich steigernde Säureanhäufung in der Faser eine allmählich zunehmende Lockerung der Grenzschichten bewirken, welche der durch das Veratrin bedingten Dichtung entgegenwirkt und sie schließlich aufheben muß. In diesem Augenblick sind die Bedingungen für die Säurebeseitigung wieder normale geworden und damit die Voraussetzungen für das Entstehen einer typischen Veratrinkurve aufgehoben.

In diesem Zusammenhange seien die Befunde erörtert, die der eine von uns (R.[1]) vor Kurzem über die Veratrinwirkung an überlebenden weißen und roten Kaninchenmuskeln erhob. Nur die ersteren reagierten typisch auf das Gift, während der rote Muskel durch Veratrin so gut wie gar nicht beeinflußbar erschien. Man gewann den Eindruck, daß der weiße Muskel durch Veratrin in einen Zustand

1) Pflügers Archiv 1921, Bd. 190, S. 137.

versetzt werde, der dem roten schon normalerweise eigen ist. Inzwischen hat Embdens Mitarbeiter Behrendt[1]) zeigen können, daß langsame und flinke Froschmuskeln durch einen verschiedenen Permeabilitätsgrad der Grenzschichten voneinander unterschieden sind und zwar in der Weise, daß der langsame Muskel weniger durchlässig erscheint als der flinke. Es ist sehr wahrscheinlich, daß ähnliche, vielleicht noch stärker ausgeprägte Unterschiede in dem Zustand der Grenzschichten auch zwischen roten (langsamen) und weißen (flinken) Säugetiermuskeln bestehen. Die typische Wirkung des Veratrins auf den weißen Muskel dürfte wohl sicher, wie beim Froschmuskel, auf einer Herabsetzung der Durchlässigkeit der Grenzschichten beruhen, wodurch dann in der Tat der normalerweise leichter durchlässige weiße Muskel dem weniger durchlässigen roten ähnlicher werden müßte. Dem entspricht es, daß Kurvenform und Zuckungsdauer des weißen Muskels durch Veratrin ähnlich gestaltet werden, wie sie dem roten Muskel schon normalerweise eigen sind. Zugleich müssen wir allerdings, angesichts der relativen Unempfindlichkeit des roten Muskels gegenüber kleinen Veratrindosen, annehmen, daß er infolge seiner von Natur geringen Permeabilität dem Gifte den Zutritt ins Innere der Muskelzelle erschwert.

Die unter 5. besprochene mit dem Grade der Vergiftung zunehmende Tragfähigkeit der Veratrinkontraktur bzw. der zweiten Erhebung, wie Wöbbeke[2]) sie fand, steht vielleicht auch im Zusammenhang mit der Dichtung der Grenzschichten. Wenn wir uns vergegenwärtigen, daß das Sarkoplasma als halbflüssiges Kolloid in eine beschränkt elastische Membran, das Sarkolemm, eingeschlossen ist, so erscheinen Volumen und Form dieses Gebildes als eine Funktion des jeweiligen Quellungsdruckes des Sarkoplasmas und der Zähigkeit und Elastizität des Sarkolemms. Die nach einem Reiz einsetzende Säurequellung des Sarkoplasmas wirkt im Sinne einer Volumenvergrößerung der Zähigkeit des Sarkolemms entgegen, die ihrerseits im Sinne einer Verkleinerung der Oberfläche sich geltend macht. Das Gegeneinanderwirken dieser beiden Kräfte muß das Zustandekommen einer Form begünstigen, die größtes Volumen mit kleinster Oberfläche vereinigt, also der Kugelform. In dieser Form aber wird das Gebilde der verkürzten Muskelfaser um so tragfähiger sein, je zäher die Membran ist. Daß diese Zähigkeit ihrerseits durch die abdichtende Wirkung, welche das Veratrin auf die Grenzschichten ausübt, erhöht

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie 1922, Bd. 118, S. 123.
2) Wöbbeke, a. a. O.

wird, darf wohl angenommen werden. Da schließlich diese Dichtung mit dem Grade der Vergiftung wächst, so muß in gleichem Maße auch die Tragfähigkeit der zweiten Erhebung zunehmen, wie es den Beobachtungen von Wöbbeke entspricht.

Es bleibt schließlich noch jene von Fick und Böhm[1]) zuerst beobachtete Eigenschaft des mit Veratrin vergifteten Muskels zu besprechen, daß er nämlich auf einmaligen Reiz mehr Wärme entwickelt, als der unvergiftete. Jene Forscher nahmen als Ursache dieser Erscheinung an, daß die dissimilatorische Phase, also nach unseren heutigen Anschauungen die Säurebildung, erhöht sei, und auch spätere Autoren haben, obwohl sie sich den Schlußfolgerungen von Fick und Böhm nicht immer anschlossen, eine andere Erklärung dieser Erscheinung nicht geben können.

Nun wissen wir heute, daß der zur Kontraktion führende dissimilatorische Prozeß sehr wenig Wärme entwickelt und daß die Hauptwärmebildung erst in der Erholungsphase eintritt[2]). In dieser Phase muß sich auch die vermehrte Wärmebildung bei der Veratrinzuckung abspielen. Zudem zeigen unsere Versuche, daß eine Vermehrung der Säurebildung unter Veratrinwirkung nicht eintritt. Es soll daher gezeigt werden, daß die erhöhte Wärmebildung bei der Veratrinzuckung auch einer anderen Erklärung zugänglich ist, die sich aus unseren Ergebnissen über die Wirkung des Veratrins auf die Muskelkolloide, insbesondere die Grenzschichten, ableitet. Wir müssen annehmen, daß unter normalen Bedingungen stets ein kleiner Anteil der bei der Zuckung gebildeten Milchsäure als solche aus der Muskelzelle in die Zwischenzellräume herausdiffundiert und mit dem Lymph- und Blutstrom weggeschwemmt wird. Daß tatsächlich am isolierten, in Ringerlösung befindlichen Muskel Milchsäure in die Außenflüssigkeit übertritt, ist ja leicht nachzuweisen. Dieser Teil der bei der Arbeit gebildeten Milchsäure geht also der Restitution und der Verbrennung in der Muskelzelle verloren. Wenn es nun unter der Wirkung des Veratrins zu einer Dichtung der Grenzschichten und in ihrem Gefolge zu einer Hemmung des Säureaustritts kommt, so ist anzunehmen, daß ein größerer Teil der Milchsäure als unter normalen Bedingungen in der Muskelzelle selbst der Oxydation anheimfällt. Die von Meyerhof festgestellte Tatsache, daß von der bei der Reizung gebildeten Milchsäure jeweils nur ein Drittel verbrannt, der Rest aber zur Vorstufe wieder aufgebaut wird, ändert nichts an diesen Überlegungen.

1) Fick und Böhm, a. a. O.

2) Hill, Ergebnisse der Physiol. 1916, Bd. XV.

Die Eigentümlichkeiten des mit hohen Veratrinkonzentrationen vergifteten Muskels, wie wir sie unter Punkt 7—9 oben erörtert haben, sollen hier nicht ausführlicher erörtert werden. Wir weisen nur darauf hin, daß die Tatsache des Fehlens der typischen Doppelzuckung ihre Erklärung darin findet, daß solche hohe Dosen die H_3PO_4-Ausscheidung nicht vermindern, sondern eher steigern. Die Erscheinung der spontanen Zusammenziehung des mit hohen Veratrindosen vergifteten Muskels bedarf noch weiteren Studiums. Wir werden im Zusammenhang in der nächsten Arbeit hierauf zurückkommen. Auch die Frage, ob diese in ihrem äußeren Ablauf der Erregungskontraktur ähnliche Erscheinung etwa, wenigstens teilweise, auf einer primären Erregung der rezeptiven Substanz beruht, wäre zu stellen und experimentell zu prüfen.

In der folgenden Arbeit wird gezeigt werden, daß die Annahme einer bestimmten kolloidchemischen Wirkung des Veratrins, wie wir sie auf Grund unserer hier geschilderten Ergebnisse machten, vollständig bestätigt werden konnte durch Untersuchungen des einen von uns (N.) über die Veränderung der Quellbarkeit von Säureeiweißgemischen unter der Einwirkung von Veratrin. Die weiteren Ergebnisse dieser Arbeiten über den Verlauf dieser Einwirkung bei verschiedenen Gift- und H-Ionenkonzentrationen, sowie über den kolloidchemischen Mechanismus gewisser antagonistischer Giftwirkungen liefern den Beweis, daß der kolloidchemischen Betrachtungsweise der Giftwirkungen über den Rahmen dieses Einzelfalles hinaus allgemeinere Bedeutung zuzuschreiben ist.

Zusammenfassung.

Weder in niederen noch in hohen Konzentrationen bewirkt Veratrin eine Veränderung im Laktacidogenbestande des Muskels. Dagegen zeigt die Phosphorsäureausscheidung der in Ringerlösung suspendierten Froschmuskeln ein sehr charakteristisches Verhalten unter dem Einfluß des Veratrins. Bei niederen Giftkonzentrationen, welche die typische Doppelzuckung bedingen, ist die Phosphorsäureausscheidung regelmäßig erheblich herabgesetzt. Solche Umstände jedoch, welche die typische Veratrin-Zuckungskurve wieder zum Verschwinden bringen, insbesondere hohe Giftkonzentrationen und rhythmische Reizung, heben zugleich auch die durch niedere Giftkonzentrationen bedingte Hemmung der Phosphorsäureausscheidung wieder auf. Die starke Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung isolierter Muskeln unter der Einwirkung lähmender, isotonischer Rohrzuckerlösungen wird durch gleichzeitige Behandlung mit niederen Veratrin-

konzentrationen ebenso gehemmt, wie die lähmende Wirkung der Rohrzuckerlösung.

Aus diesen Ergebnissen wird gefolgert, daß zwischen dem Auftreten der typischen Veratrin-Zuckungskurve und der Herabsetzung der Phosphorsäureausscheidung ein ursächlicher Zusammenhang besteht. Es handelt sich bei der Veratrinwirkung um eine Veränderung des Kolloidzustandes der Muskeleiweißkörper, die sich in erster Linie als eine Herabsetzung der Durchlässigkeit der Grenzschichten darstellt. Es wird gezeigt, daß diese Annahme die verschiedenen Erscheinungen der Veratrinwirkung am quergestreiften Muskel einheitlich zu erklären gestattet und daß sie zugleich zu einer Theorie der Doppelzuckung überhaupt, insbesondere der Funkeschen Nase, führt.

Die Richtigkeit dieser Anschauungen wird, wie in der nächsten Mitteilung ausführlich dargelegt werden soll, dadurch erwiesen, daß es in der Tat eine bisher unbekannte Wirkung des Veratrins auf den Kolloidzustand von einfachen Eiweißsolen gibt, die, nach bestimmten Regeln verlaufend, die Grundlagen für die kolloidchemische Erklärung der Veratrinwirkung zu geben vermag.

IX.

Aus der I. inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Charlottenburg-Westend.
(Direktor: Prof. F. Umber.)

Blutzuckerstudien.

2. Die alimentäre Hyperglykämie bei Gesunden, Diabetikern und Basedowischen.

Von
Dr. Max Rosenberg,
Oberarzt der Abteilung.

(Mit 17 Kurven.)

I.

Die Wirkung akuter peroraler Traubenzuckerbelastungen auf den Blut- und Harnzucker ist besonders in den letzten Jahren von einer größeren Anzahl von Autoren geprüft worden. Die Ergebnisse sind größtenteils sehr unübersichtlich, weil fast jeder einzelne sich einer anderen Methodik bediente.

Die älteren Literaturangaben sind in einer Arbeit von H. Staub[1]) zusammengestellt. Aus ihnen läßt sich mit Staub entnehmen, daß nach Verabfolgung von 100—200 g Traubenzucker auf leeren Magen in der Regel eine Hyperglykämie auftritt, die schon nach 1/4 Stunde beginnt und nach etwa 2 Stunden wieder abgeklungen ist. Staub selbst benutzte, wie vor ihm schon Traugott[2]) und Götzky[3]) erheblich kleinere Traubenzuckermengen (20 g) als die Mehrzahl der übrigen Autoren, erstens um die Rolle der Nieren mit Sicherheit auszuschalten, und zweitens um den Ablauf der Blutzuckersteigung auf einen kürzeren Zeitabschnitt zusammenzudrängen. Die neuesten

1) Ztschr. f. klin. Med. 1921, Bd. 91.
2) Naturforschertagung Nauheim 1920; Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1921.
3) Ztschr. f. Kinderheilk. 1920, Bd. 27.

Arbeiten, die sich insbesondere auch mit dem Ablauf der alimentären Hyperglykämie unter pathologischen Verhältnissen beschäftigen, kommen zu folgenden Ergebnissen. Hahn und Offenbacher[1]) berichten aus der Straussschen Klinik über die Veränderungen, die der Blutzucker nach Zufuhr von 50 g Dextrose auf nüchternen Magen zeigt. Die Abgrenzung der Blutzuckerkurven bei pathologischen und bei normalen Fällen ist nach ihnen schwierig, die Kurven ergeben keine ausgesprochenen Typen, in die jeder einzelne Krankheitsfall der gleichen Gattung hineinpaßt. Eine pathologische Bedeutung sprechen sie der Hyperglykämie nur dann zu, wenn sie den Ausgangswert um mehr als 100 % übersteigt. Eine derartige Erhöhung fanden sie meist bei Diabetikern, außer bei solchen, die einen sehr hohen Nüchternblutzucker (über 0,3 %) aufwiesen. Sie erörtern daher die Frage, ob der absolute oder der relative Anstieg für die Verwertung der Kurve maßgebend sei, ohne zu einer befriedigenden Antwort zu kommen. Beim Diabetiker fanden sie eine protrahierte Hyperglykämiekurve, das Blutzuckermaximum nach 3 statt nach 1 Stunde, sowie regelmäßig Glykosurie. Zwei Basedowfälle zeigten abnorm hohe Hyperglykämie mit Glykosurie aber keinen protrahierten Verlauf der Blutzuckerkurve. Drei Leberfälle reagierten verschieden, zwei Neuropathen zeigten einen steilen Anstieg der Kurve um über 100 % des Ausgangswertes, dann einen steilen Abfall mit folgender Hypoglykämie. Bei Nephritikern schließlich fand sich ein ganz verschiedenes Verhalten und kein Parallelismus zwischen dem Ausfall der glykämischen Reaktion und dem Zustand der Nierenfunktion. Als äußerste Grenzen des Schwellenwertes wurden festgestellt Blutzuckerwerte von 0,62 % ohne Glykosurie und solche von 0,07 % mit Glykosurie.

Graham[2]) gibt in seinem Übersichtsreferat über Glykosurie und Glykämie an, daß der Blutzucker nach Dextrosebelastung mit 20—30 g schon nach 5 Minuten ansteigt, nach 30 Minuten sein Maximum erreicht und nach 60 Minuten wieder zur Norm abgefallen ist. Hagedorn[3]) findet den Blutzuckeranstieg geringer aber anhaltender, wenn der Traubenzucker in mehr Flüssigkeit gelöst ist, er gibt stets 63 g Zucker in 300 g Wasser; er fand bei diesen Versuchen bei Gesunden dann eine Glykosurie, wenn der Blutzuckerwert 0,16 % überstieg. Jacobsen[4]) studierte den Blutzuckeranstieg bei Gesunden

---

1) Deutsche med. Wochenschr. 1919, Bd. 47.
2) The Lancet, Mai 1921.
3) Acta med. scandinav. 53.
4) Ebenda.

nach Belastung mit 50 g Glukose in 300 ccm Wasser und fand, daß der durchschnittliche Nüchternblutzucker von 0,09 % nach 30 Minuten die Höhe 0,147 % erreichte und nach 90 Minuten wieder auf 0,092 % abgesunken war. Beim leichtesten Diabetiker fand er 16 mal eine höhere und länger anhaltende Hyperglykämie als beim Gesunden, 3 mal aber trotz bestehender Glykosurie ein normales Verhalten des Blutzuckers. Beim renalen Diabetes fand er meist die dem Gesunden zukommende Form der alimentären Hyperglykämie, ein Fall aber verhielt sich wie ein Diabetiker. Es gibt daher nach Hagedorn fließende Übergänge zwischen dem Gesunden, dem renalen und dem leichten echten Diabetes.

Marsh[1]) beschreibt einen Fall von »renaler Glykosurie«, der auf Nüchternbelastung mit 100 g Dextrose eine im Vergleich zum Stoffwechselgesunden kürzere und geringere, von erheblicher Hypoglykämie gefolgte Hyperglykämie aufweist.

Staub (s. oben) fand nach Nüchternzufuhr von 20 g Glukose in 100 ccm Wasser normalerweise Anstiege des Blutzuckers bis 0,13 % nach 10—45 Minuten, in zwei Fällen trat gar keine Hyperglykämie auf. Der Verlauf der Blutzuckerkurve war nicht bei allen Gesunden vollkommen gleich. Auch der Abstand nach der letzten Nahrungsaufnahme ist nach ihm für den Verlauf der Blutzuckerkurve von Bedeutung, da der Ausschlag nach einer Nüchternzeit von 4—5 Stunden erheblich kleiner ist als nach einer Karenz von 15 Stunden. Die Ursache dieser Erscheinung liegt nach Staub in einer Abnahme des Glykogenfixationsvermögens der Leber infolge des langen Fastens[2,3]).

Schließlich seien die Versuche von Frank und Nothmann und deren Nachprüfung durch Nürnberger[4]) erwähnt. Letzterer gibt an, daß die Glykämie nach Belastung mit 100 g Dextrose bis 0,19 % ansteigt, ohne daß beim Normalen Glykosurie auftritt. Beim Diabetiker steigt der Blutzucker höher an und ist von Glykosurie begleitet, bei Graviden innerhalb der ersten 3 Monate tritt Zucker im Harn auf, ohne daß der Blutzucker höher ansteigt als bei nicht Graviden.

1) Arch. of intern. med. 1921, Bd. 28.

2) Vgl. auch Bang, Der Blutzucker, Wiesbaden 1914.

3) Anmerkung bei der Korrektur: Die 2. und 3. Mitteilung von Staub (Ztschr. f. klin. Med. Bd. 93), die sich in ausführlichen experimentellen Untersuchungen mit der Abhängigkeit der Belastungskurve vom Glykogengehalt der Leber beschäftigen, erschienen erst während der Drucklegung dieser Arbeit und konnten infolgedessen nicht mehr berücksichtigt werden. Das Gleiche gilt für die 2. Mitteilung von Seitz (Grenzgeb. der inneren Med. u. Chirurgie Bd. 34), dessen erste Arbeit (Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 112) mir entgangen war.

4) Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 38.

Die Autoren sehen daher in dem Auftreten der Glykosurie bei normaler Hyperglykämie ein sicheres Frühsymptom der Gravidität, vorausgesetzt, daß keine renale Glykosurie aus anderen Gründen besteht, oder keine Stoffwechselstörung im Sinne eines Diabetes vorliegt.

II.

In unseren eigenen Versuchen sind wir von der überwiegenden Mehrzahl der früheren Autoren vor allem insofern abgewichen, als wir den Traubenzucker nicht nüchtern, sondern 2 Stunden nach dem ersten Frühstück gaben, das um $7^1/_2$ Uhr morgens eingenommen wurde und sich aus 250 ccm Kaffeeersatz und 80—100 g Brot zusammensetzte. Die Belastung bestand in 100 g Traubenzucker, der in 300 ccm Kaffeeersatz (Coffeinfrei!) gelöst war. Nüchtern, vor Einnahme der Dextrose und nach derselben halbstündlich in Dauer von 2 Stunden, in einzelnen Fällen auch stündlich in einer Dauer von 3 Stunden, wurde der Blutzucker nach Bang untersucht; während des ganzen Versuches blieben die Kranken meist im Bett.

Wir haben uns zu dieser Art der Belastung deshalb entschlossen, weil bei dieser von Naunyn stammenden Vorschrift zur Prüfung der Glykosuria e saccharo die meisten Erfahrungen betreffs der Glykosurie vorliegen. Tritt nach einer derartigen Zuckerbelastung eine quantitativ meßbare Zuckerausscheidung auf, so kann man nach Naunyn[1]) und seiner Schule[2]) mit Sicherherheit eine Herabsetzung der Assimilation für Zucker annehmen, während es bei Verabfolgung der gleichen Dextrosemenge auf nüchternen Magen auch beim Gesunden zu einer meßbaren Glykosurie kommen kann. Wir können uns somit betreffs der glykosurischen Wirkung der Belastungsprobe auf die alte, vielfach erprobte Erfahrung stützen, daß das Auftreten einer meßbaren Glykosurie unbedingt als pathologisch anzusehen ist. Es fehlt aber an Erfahrungen über den normalen Verlauf der Blutzuckerkurve nach einer derartigen Belastung. Bei dem Ablauf der alimentären Hyperglykämie ist zu achten auf die Schnelligkeit und Höhe des Anstiegs, auf die Art des weiteren Verlaufs und insbesondere auf die Dauer. Von Einfluß auf den Verlauf der Kurve ist erstens die Schnelligkeit, mit der Zucker aus dem Magen in den Dünndarm gebracht und hier resorbiert wird; sie darf wohl bei gesundem Magen-Darmkanal (es lagen in keinem unserer Fälle Störungen von Seiten dieses Organs vor), da es sich stets um das gleiche Stadium

1) Der Diabetes melitus, Wien 1906, 2. Aufl., S. 37 und 38.

2) Vgl. Umber, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten 1914, 2. Aufl., Berlin-Wien.

der Verdauung handelte, als etwa gleich groß angesehen werden und bedarf deshalb unter dieser Voraussetzung keiner weiteren Berücksichtigung. In hervorragender Weise beeinflußt zweitens die Blutzuckerkurve das Assimilationsvermögen der Leber. Von dem Grade, in dem der Traubenzucker in der Leber assimiliert und festgehalten wird, hängt es wohl in erster Linie ab, wie schnell und wie hoch der Blutzucker ansteigt. Nun finden wir aber, wie ein Blick auf die später folgenden Kurven zeigt, auch beim Gesunden ausnahmslos einen Anstieg des Blutzuckers in unseren Belastungsproben. Die nächstliegende Annahme hierfür wäre, daß die Leber dieser plötzlichen Aufgabe einer Glykogenisierung von 100 g Traubenzucker nicht gewachsen ist, und ein Teil desselben gewissermaßen durch die Poren des Leberfilters hindurchschlüpft. Nun ist aber aus älteren Versuchen von Schönborn[1]) bekannt, daß Traubenzucker, der dem Körper unter Umgehung der Leber (rektal) zugeführt wird, wie ein Fremdkörper sofort wieder durch die Nieren entweicht. Neuere Untersuchungen von Dr. Varela und Dr. Rubino an unserer Abteilung haben dieses Verhalten der parahepatisch zugeführten Dextrose bestätigt und außerdem gezeigt, daß diese Glykosurie ohne nennenswerte Hyperglykämie einhergeht, offenbar deswegen, weil der Zucker, sobald er in die Nieren gelangt, so schnell ausgeschieden wird, daß es gar nicht erst zu einem Anstieg des Blutzuckers kommt. Ebenso läßt sich zeigen, daß die Glykosurie, die auftritt, wenn man durch intravenöse Traubenzucker-Infusionen die Leber umgeht, noch bei Blutzuckerwerten bestehen bleibt, die viel niedriger sind als diejenigen, die nach peroraler Traubenzuckerzufuhr erreicht werden, ohne daß Zucker im Harn erscheint. (Versuche von Nonnenbruch und Szyka[2]) und eigene, die in einer folgenden Arbeit besprochen werden sollen.) Man wird unseres Erachtens durch diese Beobachtungen zu der Annahme gedrängt, daß die Leber das Traubenzuckermolekül, das sie passiert, irgendwie (infolge der Glykogenisierung?) verändert[3]), daß sie es — sit venia verbo — »körpereigen« macht, so daß die normale Niere des Stoffwechselgesunden es, wenigstens bis zu einer gewissen Höhe, als nützlichen Bestandteil des Organismus respektiert und nicht eliminiert, während sie das von der Leber nicht vorher glykogenisierte oder sonstwie abgestempelte Molekül als Fremdkörper betrachtet und ausscheidet. Die Niere ist also auch in diesem Falle an keinen Schwellenwert gebunden!

1) Inaug.-Diss. Würzburg 1897.
2) Dieses Arch. Bd. 86.
3) Vgl. hierzu auch Isaak, Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden, 1921.

Für die alimentäre Hyperglykämie nach peroraler Traubenzuckerzufuhr bleiben uns demnach zwei Erklärungsmöglichkeiten. Entweder durchbricht ein Teil des mit den Mesenterialvenen zugeführten Traubenzuckers die Leberbarriere, erfährt aber, wie das Verhalten der Niere ihm gegenüber beweist, eine Umprägung (lockere chemische Bindung?), oder der Reiz der Kohlehydratzufuhr bewirkt in der Leber eine gewisse Mobilisation des hier schon gelagerten Glykogens. Im letzteren Falle käme also die Hyperglykämie nicht durch das neu zugeführte Kohlehydrat zustande, sondern durch ein älteres, das schon in der Leber gespeichert war. Eine Entscheidung, welche dieser beiden Möglichkeiten tatsächlich vorliegt, kann zurzeit infolge der in der ersten Arbeit ausführlich erörterten Unzulänglichkeiten unserer Methodik vorläufig nicht mit Sicherheit getroffen werden, nur die später zu besprechenden Verhältnisse beim Diabetes scheinen uns bis zu einem gewissen Grade für die letztere zu sprechen. Es scheint nach den bisherigen Erfahrungen, als ob die alimentäre Glykämie auch zu dem Glykogengehalt der Leber in einem gewissen Verhältnis steht, indem der Blutzucker bei geringerem Glykogenvorrat dieses Organs höher ansteigt, aber auch aus dieser Erfahrung kann, selbst wenn sie sich in größerem Umfange bestätigen sollte, kein bindender Schluß gezogen werden.

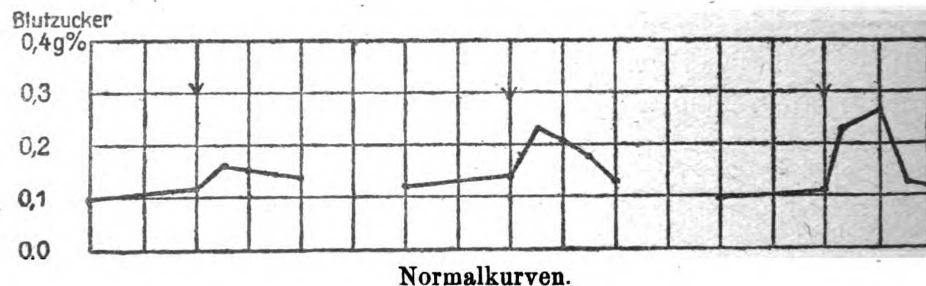
Wir können also nur feststellen, daß auf perorale Traubenzuckerzufuhr ein Anstieg des Blutzuckers stattfindet und daß dieser im Blut befindliche Zucker von der Leber irgendwie verändert worden ist, wir können aber nicht mit Sicherheit entscheiden, ob es sich um den neu zugeführten, oder alten in der Leber gelagerten Zucker handelt. Jedenfalls ist die Leberfunktion von entscheidendstem Einfluß auf den Verlauf der Blutzuckerkurve: Je schneller und höher diese ansteigt, desto geringer ist das Zuckerfixationsvermögen der Leber (Dyszoamylie im Sinne Naunyns), oder desto größer ist ihre Reizbarkeit im Sinne der Glykogenausschüttung. Wir müssen demnach auf dem Gang unserer Erklärungsversuche an einem Kreuzwege haltmachen — physiologisch verminderte Kohlehydratassimilation der Leber oder vermehrte diastatische Dissimilation — der auch in der Theorie des Diabetes ein großes und bisher nicht einwandfrei gelöstes Problem darstellt.

Ein drittes Moment, daß die alimentäre Hyperglykämiekurve entscheidend beeinflußt, ist die zuckeraufsaugende und glykogenisierende Tätigkeit der Gewebe, vor allem der Muskulatur. Ihr ist es wohl zum größten Teil zu verdanken, daß der überschüssige in die Blutbahn geworfene Zucker beim Normalen, wie ein Blick auf

die folgenden Kurven zeigt, rasch wieder verschwindet. Man kann daher wohl behaupten, daß die Dauer der Hyperglykämie außer von der Dauer des Zuckerzustroms aus der Leber hauptsächlich davon abhängt, wie schnell und ausgiebig die Muskeln den überschüssigen Zucker aus dem Blut an sich reißen, um ihn zu glykogenisieren und zu verbrennen.

Es läßt sich also, wenn diese Betrachtungen zutreffen, zweierlei aus der alimentären Hyperglykämiekurve ablesen: 1. Die Höhe und Schnelligkeit[1]) des Anstiegs unterrichtet uns über die Funktion, die die Leber im Kohlehydratstoffwechsel ausübt, nämlich über den Grad ihres Glykogenfixationsvermögens (Zoamylie) oder ihrer Reizbarkeit im Sinne der Zuckerausschüttung (Glykopoese). 2. Die Dauer der Hyperglykämie kann uns gleichzeitig unterrichten über den Grad und die Schnelligkeit des Zuckerverbrennungs- oder Glykogenisierungsvermögens vor allem der Muskulatur (Glykochrese). Die Zoamylie, die Glykopoese und die Glykochrese bilden aber nach unserer Auffassung den Angelpunkt der Zuckerstoffwechselstörung beim Diabetes (vgl. Umber, a. a. O.).

Betrachten wir unter diesen Gesichtspunkten die Veränderungen, die Blutzucker bei Gesunden nach peroraler Zufuhr von 100 g Dextrose aufweist.



Normalkurven.

Kurve 1—3. Alimentäre Hyperglykämiekurven von Gesunden nach peroraler Zufuhr von 100,0 Dextrose 2 Stunden nach dem ersten Frühstück. Der Pfeil bedeutet den Zeitpunkt der Dextrosezufuhr. Der erste Blutzuckerwert ist morgens nüchtern, der zweite 2 Stunden nach dem ersten Frühstück, die folgenden in halbstündlichen Abständen bestimmt. — Die 2. Kurve entspricht dem Durchschnittstypus des Stoffwechselgesunden, die 1. Kurve zeigt den geringsten, die 3. Kurve den höchsten und spätesten Anstieg des Blutzuckers von den 14 untersuchten Fällen.

1) Bezüglich der Schnelligkeit des Blutzuckeranstieges muß aber einschränkend bemerkt werden, daß in pathologischen Fällen, wie im folgenden Abschnitt gezeigt werden wird, eine Hypofunktion der Leber nicht mit schnellerem Blutzuckeranstieg identisch ist.

Bei 14 von uns geprüften Normalfällen[1]) — es handelte sich um Rekonvaleszenten von leichten Erkrankungen oder Gesunde — lagen die Nüchternblutzuckerwerte zwischen 0,087—0,13 % und waren 2 Stunden nach dem ersten Frühstück, das aus 80—100 g Brot und 1/4 l Kaffeersatz bestand, um 0,01—0,035 % angestiegen. Der weitere Verlauf der Kurven gestaltete sich verschieden. Im allgemeinen erreichte der Blutzucker bei der ersten Bestimmung, 1/2 Stunde nach der Belastung seinen höchsten Wert, nur in drei Fällen war dieses Maximum erst nach einer Stunde erreicht, ohne daß in diesen Fällen die Annahme einer Resorptionsstörung der Dextrose in Frage kam. Die Größe des Blutzuckerzuwachses war ebenfalls wechselnd, sie schwankte zwischen 0,05 g % in einem Falle, 0,06 g % und 0,16 g % in je zwei Fällen, in den übrigen neun Fällen betrug sie 0,08—0,135 g %, so daß als durchschnittliche Blutzuckererhöhung gegenüber dem Nüchternwert eine solche von 0,1 g % angenommen werden kann. Bei den Fällen, die die stärkste Erhöhung (0,16 g %) aufwiesen, handelte es sich einmal um ein junges Mädchen, daß eine leichte Polyarthritis durchgemacht hatte und keinerlei Anomalien des Kohlehydratstoffwechsels noch Störungen im Vago-Sympathikus-Tonus erkennen ließ, und zweitens um einen 45jährigen etwas nervösen, aber sonst gesunden Herrn, bei dem ebenfalls keine auffälligen Erscheinungen von Seiten des vegetativen Nervensystems bestanden. Wir müssen also auch diese Reaktionen noch als innerhalb der physiologischen Grenzen liegend betrachten. Mit Ausnahme eines Falles, der nach 2 Stunden noch einen um 0,05 g % höheren Blutzuckerwert als im Nüchternzustand aufwies, war in allen Fällen der Blutzucker 2 Stunden nach der Dextrosezufuhr zu seinem Ausgangswert fast oder vollständig zurückgekehrt, oder lag sogar in einem Falle etwas unter demselben. In dieser Zeit hat also normalerweise die Muskulatur den überschüssigen Zucker wieder aus dem Blute eliminiert. In keinem dieser Normalfälle trat eine Glykosurie im Anschluß an die Belastung auf.

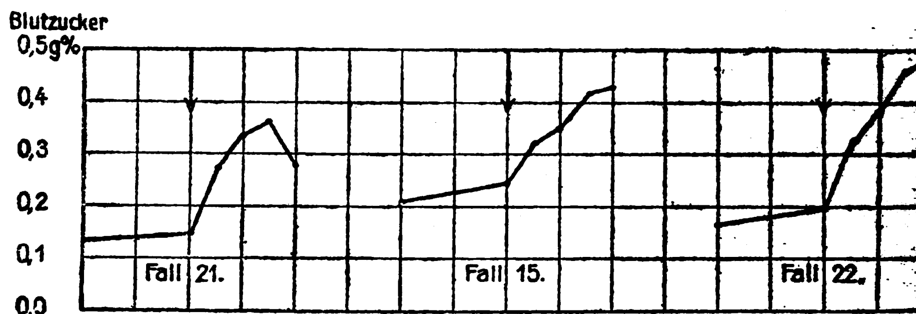
Man kann daher den normalen Verlauf einer Blutzuckerkurve nach einer Belastung mit 100 g Traubenzucker 2 Stunden nach dem aus 80—100 g Brot und 1/4 l Kaffeersatz bestehenden ersten Frühstück folgendermaßen charakterisieren: höchster Anstieg um

1) Aus redaktionellen Gründen war es leider nicht möglich, sämtliche Belastungsversuche, wie ursprünglich beabsichtigt, kurvenmäßig darzustellen. Ich muß mich daher in der graphischen Wiedergabe auf eine Auswahl beschränken und gebe hier wie später die Durchschnittskurve und die beiden Extreme wieder.

0,1 % (äußerste Grenzen 0,05—0,16 %) **meist nach ½, seltener nach 1 Stunde, etwas langsamerer Abfall, völlige oder fast völlige Rückkehr zur Norm nach 2 Stunden.** Dem Ausfall der Normalkurve ist damit immerhin ein gewisser Spielraum gesetzt, der die nicht unbeträchtliche physiologische Variationsbreite der Leber- (und Muskel-?) Funktion wiederspiegelt. In einem Falle ist die Fähigkeit der Leber bei plötzlicher Kohlehydratüberlastung den Zucker abzufangen und festzuhalten (oder ihren Glykogenvorrat zurückzuhalten) verhältnismäßig groß, so daß nur ein geringer Blutzuckeranstieg erfolgt, in anderen erheblich geringer. Ich halte es nicht für zweckmäßig, mit **Hahn** und **Offenbacher** den Blutzuckeranstieg prozentual nach dem Nüchternwert zu berechnen, sondern habe ihn immer absolut angegeben. Denn erstens zeigt sich in unseren Fällen, **daß die Größe der Hyperglykämie unabhängig ist vom Nüchternwert** (bei einem Falle Nüchternwert 0,125 % maximaler Anstieg um 0,06 %; dagegen bei einem anderen Nüchternwert 0,09 %, maximaler Anstieg um 0,16 %), und zweitens wollen wir durch Messung der Blutzuckererhöhung die Qualität der Leberfunktion im Kohlehydratstoffwechsel unabhängig vom Nüchternblutzucker erkennen. Daß aber beide Größen nicht parallel zu gehen brauchen zeigen uns beispielsweise viele Fälle von Diabetes mit »paradoxer Hyperglykämie«, wie **Umber**[1]) die starke Erhöhung des Blutzuckers bei verhältnismäßig geringer Glykosurie bezeichnete.

III.

Vergleichen wir nunmehr mit dieser Reaktion der Stoffwechselgesunden diejenige, die Diabetiker nach der gleichen Belastung aufweisen. Ich füge eine kurze Charakteristik der Fälle hinzu.



Kurve 4—6. Alimentäre Hyperglykämiekurven von **Diabetikern.** Fall 21 ist ein leichter, Fall 15 ein mittelschwerer, Fall 22 ein schwerer Diabetes.

1) V. f. inn. Med. 1920.

Fall 15.

70jährige Frau mit mittelschwerem Diabetes und leichter Azidose. Zur Zeit der Dextrosebelastung durch mehrwöchige diätetische Krankenhausbehandlung aglykosurisch geworden. Nierenfunktion intakt, keine Hypertonie.

Dextrosebelastung[1]: 0,21; 0,24; 0,325; 0,35; 0,42; 0,43. Am Belastungstage bei KH-freier Diät Glykosurie von 14,6 g und 21 Stunden Dauer. Sonst bei gleicher Kost aglykosurisch (s. Kurve).

Fall 15b.

Dieselbe einige Tage später nach Abklingen der durch die erste Belastung gesetzten Reaktion. Die Blutzuckerbestimmungen sind hier in etwas anderen Zeitabständen vorgenommen, nämlich $^1/_2$ Stunde, 1 $^1/_2$, 2 $^1/_2$, und 3 $^1/_2$ Stunde nach der Belastung. Außerdem hat die Kranke, um festzustellen, ob sich der Ablauf der Reaktion von der Niere her durch Vermehrung der Diurese beeinflussen läßt, morgens um 7, 8 und 9 Uhr je 0,36 Euphyllin als Zäpfchen erhalten. Die gleichzeitige Kochsalzbestimmung ergibt keine nennenswerte Vermehrung der Chlorausscheidung gegenüber den Vortagen.

Glykosurie und Glykämie zeigen ebenfalls keine deutliche Beeinflussung: 0,22; 0,25; 0,325; 0,425; 0,44; 0,45. Bei KH-freier Diät Glykosurie von 20,5 g und 6 Stunden Dauer.

Fall 16.

56jähriger Mann mit Myodegeneratio cordis und ziemlich schwerer Herzmuskeldekompensation, die einige Wochen nach der Belastung den Exitus herbeiführt. War vor 15 Jahren leicht diabetisch, während des Krieges verlor sich der Harnzucker und ist seitdem nicht wieder aufgetreten. Bei gewöhnlicher Kost keine Glykosurie. Blutdruck: 155/115 mm Hg. Nierenfunktion intakt. Obduktionsbefund: Schwere Arteriosklerose der Aorta und der größeren Arterien, keine stärkere Arteriosklerose. Dilatation und Hypertrophie des Herzens, Stauungsorgane, Infarkte.

Dextrosebelastung: 0,16; 0,19; 0,33; 0,35; 0,40; 0,37. Bei gewöhnlicher Kost aglykosurisch, am Belastungstage Glykosurie von 2 g und 30 Stunden Dauer.

Fall 17.

Mittelschwerer 48jähriger Diabetiker ohne Azidose. Leidet gleichzeitig an einer Lungenlues mit stark positiver Wassermannreaktion, außerdem besteht eine Albuminurie von $^1/_2$—1 ‰, über deren Ätiologie nichts Sicheres festzustellen war, mit geringem Sedimentbefund und intakter Nierenfunktion bei einer leichten Hypertonie (systolischer Blutdruck schwankt zwischen 155—175 mm Hg). Zur Zeit der Dextrosebelastung nach

1) Die Zahlen bedeuten immer den Blutzucker in g%. Die erste Zahl gibt den Nüchternwert an, die zweite den Wert 2 Stunden nach dem ersten Frühstück, unmittelbar vor der Verabfolgung der Dextrose, die dritte, vierte, fünfte und sechste den Blutzucker $^1/_2$, 1, $1^1/_2$ und 2 Stunden nach der Traubenzuckerbelastung.

zweimonatiger diätetischer Behandlung zuckerfrei und positive Toleranz von 20 KH.

Dextrosebelastung: 0,25; 0,285; 0,335; 0,375; 0,41; 0,435. Am Belastungstage Glykosurie von 34 g und 40 Stunden Dauer.

Fall 18.

70jährige Frau mit schwerem Diabetes und mittelschwerer Azidose. Entzuckerung gelingt bei mehrwöchiger Krankenhausbehandlung nicht, bei Einstellung auf 36 KH ab und zu schwach positive Toleranz erreicht. Zur Zeit der Belastung N-arme Kost mit 36 KH.

Dextrosebelastung: 0,22; 0,25; 0,50; 0,53; 0,52; 0,45. Glykosurie von 120 g am Belastungstage gegen etwa 50 g an den Vortagen bei gleicher Diät.

Fall 19.

36jährige Frau mit Gravidität im 6. Monat, bei der durch eine zufällige Untersuchung vor 7 Tagen Zucker festgestellt wurde. Mittelschwerer Diabetes mit erheblicher Azidose, die bei KH-Entziehung auffallend hoch emporschnellt.

Dextrosebelastung: 0,22; 0,24; 0,29; 0,34; 0,35; 0,36. Am Belastungstage Glykosurie von 60 g gegen 40 g an den Vortagen bei KH-freier Diät.

Fall 19b.

Dieselbe 14 Tage später, nachdem wegen des schweren Diabetes vor 8 Tagen die künstliche Frühgeburt eingeleitet worden ist. Der Charakter des Diabetes hat sich dadurch insofern verändert, als die Azidose bis auf gelegentlich auftretende Spuren verschwunden ist und auch die vorher stark negative Toleranz sich etwas gehoben hat. Zur Zeit der Dextrosebelastung Einstellung auf 100 KH.

Dextrosebelastung: 0,18; 0,22; 0,42; 0,45; 0,46; 0,33. Am Belastungstage Glykosurie von 60 g gegen 35 und 65 g an den beiden Vortagen bei gleicher Diät.

Fall 20.

45jährige Ehefrau.

1. Krankenhausaufnahme am 2. IV. 1921 wegen einer seit $^1/_2$ Jahr von der Pat. zuerst bemerkten und seitdem ständig zunehmenden Schwellung des Leibes und Gewichtsabnahme um 13 kg. Außerdem an Menge stark vermehrter und auffallend heller Stuhl, auf dem zeitweise eine »Ölschicht« schwimmt. Gut apfelgroße, etwas fluktuierende, von der Leber nicht deutlich abzugrenzende Geschwulst in der Nabelgegend. Kopiöse, salbenartige, stark fetthaltige Stühle mit erheblich vermindertem Trypsingehalt. Fettstoffwechsel ergibt schlechte Fettresorption (an 4 Tagen bei insgesamt 320 g Zufuhr 172 g im Stuhl wieder ausgeschieden) bei relativ guter Fettspaltung (etwa 75 %). Keine Glykosurie. Nüchternblutzucker 0,130 %. Dextroseversuch wegen Erbrechens der Dextrose mißglückt. Wegen »Pankreaszyste« auf die chirurgische Abteilung verlegt am 28. IV. 1921. Operation am 2. V. 1921. Befund: Pseudozyste des Kopfteils des Pankreas mit 3 l serösen Inhalts, Pankreasnekrosen, Cholecystitis chro-

nica calculosa. Eröffnung der Zyste, die in die Bauchwand eingenäht wird, Entfernung der Nekrosen, Cholecystektomie, Tamponade. In den folgenden Wochen werden noch mehrere Pankreassequester abgestoßen. Am 27. VI. ist die Sekretion versiegt und die Fistel geschlossen. Am 2. VII. beschwerdefrei mit noch hellen fettglänzenden Stühlen entlassen.

2. Krankenhausaufnahme am 24. X. 1921. Seit der Entlassung Wohlbefinden und 3 Pfund Gewichtszunahme, Stuhl geformt, sehr reichlich, 3—4 mal täglich, noch etwas hell und fettig aussehend. Vor 17 Tagen plötzlich starker Durst, der seither angehalten hat, von demselben Tage ab ist der Stuhl nur noch einmal am Tage aufgetreten und viel dunkler gewesen. Es besteht nunmehr ein mittelschwerer Diabetes mit leichter Azidose. Zur Zeit der Belastung durch völlige Kohlehydratkarenz eben aglykosurisch geworden.

Dextrosebelastung: 0,21; 0,25; 0,33; 0,375; 0,435; 0,355. Am Belastungstage Glykosurie von 50 g.

Fall 21.

44jährige Ehefrau, Schwester von Fall 18. Seit 5 Jahren vermehrter Durst und Urin, erst vor 9 Monaten bei zufälliger Urinuntersuchung Zucker festgestellt. Leichter Diabetes anfangs mit geringer Azidoseneigung. Zur Zeit der Belastung durch 8tägige Kohlehydratkarenz aglykosurisch geworden.

Dextrosebelastung: 0,14; 0,16; 0,275; 0,345; 0,36; 0,28. Durch die Belastung Glykosurie von 45 g und 72 Stunden Dauer (s. Kurve).

Fall 22.

17jähriger Jüngling mit schwerem azidotischem Diabetes, der seit 3 Wochen in Erscheinung getreten ist.

Zur Zeit der Belastung durch 3wöchige diätetische Krankenhausbehandlung eben aglykosurisch geworden.

Dextrosebelastung: 0,16; 0,19; 0,33; 0,39; 0,46; 0,48. Am Belastungstage Glykosurie von 40 g (s. Kurve).

Fall 23.

72jährige Frau. Klagt seit einiger Zeit (genauere Angaben sind nicht zu erhalten) über Blasenbeschwerden, Juckreiz am Genitale und Mattigkeit; in den letzten Wochen etwas vermehrter Durst und größere Urinmengen. Leichter Altersdiabetes ohne Azidose. Bei gewöhnlicher Krankenhauskost Glykosurie um 70 g. Genaue Einstellung und Urinmessung wegen Demenz und Inkontinenz der Pat. nicht möglich.

Dextrosebelastung: 0,29; 0,33; 0,47; 0,475; 0,47; 0,48. Am Belastungstage Glykosurie von 100 g.

All diesen Diabetikerkurven sind gegenüber den Normalkurven drei Merkmale gemeinsam: 1. die Glykämie steigt höher an, 2. die alimentäre Hyperglykämie hält länger an, 3. ihr Maximum ist später erreicht. Dabei ist der Anstieg der Kurve nicht steiler als beim Gesunden, d. h. der Blutzucker steigt nach der

Belastung wohl höher aber nicht immer schneller an, mit Ausnahme der Fälle 18 und 23, bei denen der Blutzuckerzuwachs in der ersten halben Stunde nach Verabfolgung der Dextrose den Nüchternwert schon um 0,27 bzw. 0,18 g% übersteigt. Bei den übrigen Fällen dagegen beträgt dieser Anstieg innerhalb der ersten halben Stunde maximal 0,155 g%, also nicht mehr als beim Gesunden. Die Diabetiker-Hyperglykämie-Kurve nach Dextrosebelastung nähert sich in ihrer Form daher in besonders typischen Fällen der Ellipse im Gegensatz zu der mehr spitzwinklig gipfelnden Kurve des Normalen.

Trotzdem ist der absolute Anstiegswert höher als beim Stoffwechselgesunden. Während wir dort als maximale Erhöhung nur 0,16 g% feststellen konnten, finden wir hier solche zwischen 0,18 und 0,31 g%, mit Ausnahme des Falles 19, bei dem die Erhöhung noch an der oberen normalen Grenze liegt und 0,155 beträgt. Dabei ist aber zu bemerken, daß der Höhepunkt der Blutzuckerkurve während der 2 Stunden nach der Belastung vielfach (und so auch im Fall 19) noch gar nicht erreicht wird, und daß längere Zeit fortgesetzte Blutzuckeruntersuchungen wahrscheinlich zum Teil noch höhere Werte ergeben würden. So steigt auch in der zweiten Untersuchung des Falles 15 (15 b), bei der die Blutzuckeruntersuchung sich bis 3 ½ Stunden nach der Dextrosebelastung ausdehnte, der Blutzuckerspiegel in den letzten beiden Bestimmungen zu höheren Werten an als er sie das erstemal bei einem um 1 ½ Stunden kürzeren Zeitraum erreichte. Daß die Dauer der alimentären Hyperglykämie beim Diabetiker ebenfalls verlängert ist gegenüber dem Zeitabschnitt, den sie beim Normalen einnimmt, läßt sich aus unseren Kurven ersehen, wenngleich die ganze Dauer des alimentär-hyperglykämischen Verlaufs darin nicht wiedergegeben ist. Jedenfalls ist die Hyperglykämie 2 Stunden nach der Belastung, also zu einem Zeitpunkt, wo die Kurve normalerweise ihren Ausgangspunkt fast oder auch völlig wieder erreicht hat, bei sechs Fällen noch im Ansteigen begriffen, bei den fünf anderen hat sie zwar ihren höchsten Punkt schon überschritten, liegt aber immer noch um 0,13 g bis 0,22 g% über dem Nüchternwert. Der Gipfelpunkt der Kurve, der beim Normalen meist schon nach ½ Stunde erreicht ist, findet sich bei den Diabetikern 6 mal am Ende der Kurve, 4 mal 1 ½ Stunden, 1 mal aber auch schon eine Stunde nach der Dextrosezufuhr.

Alle Fälle zeigten neben der Hyperglykämie eine Glykosurie, die allerdings bei einem spontan aglykosurisch gewordenen Diabetiker nur 2 g betrug bei einer Dauer über 30 Stunden, während sie in den übrigen Fällen von erheblich beträchtlicherer Stärke war.

Jedenfalls zeigt die alimentäre Hyperglykämiekurve der Diabetiker eine ganz andere Physiognomie wie die der Gesunden. Als charakteristischstes Merkmal möchte ich nicht einmal den höheren Grad als die längere Dauer der Hyperglykämie betrachten, vor allem die größere Länge des aufsteigenden Kurvenabschnittes, d. h. das verhältnismäßig späte Erreichen des Maximalwertes. Der Länge dieses letztgenannten Zeitabschnittes scheint auch ungefähr die Schwere des einzelnen klinischen Falles zu entsprechen. Wenn wir unsere Fälle in abfallender Reihe nach ihrer Schwere ordnen, so würde sich folgende Rangordnung ergeben: Fall 22, 17, 19, 15 und 15b, 18, 19b, 20, 21, 23, 16. Mit Ausnahme der Fälle 18 und 23 entspricht diese Reihenfolge etwa der Dauer der alimentären Hyperglykämie, besonders des ansteigenden Teiles derselben, soweit die Kurven ein Urteil über die Gesamtdauer zulassen, während die Höhe der Hyperglykämie weniger der Schwere der Fälle parallel verläuft. Nur in dem schwersten unserer Fälle (22) besteht gleichzeitig auch die höchste Blutzuckersteigerung gegenüber dem Nüchternwert. Ein vollkommener Gradmesser der Stoffwechselstörung ist aber auch das angegebene Verhalten des Blutzuckers nicht, denn im Fall 16 und 23 war dieselbe ganz erheblich leichter als in den Fällen 19b, 20 und 21, was aus den Kurven nicht abzulesen ist. Den Fall 23 könnte man als Übergangsfall zum Normalen ansehen: Der $^1/_2$ Stunde nach der Belastung erreichte Blutzuckerwert wird später nur noch ganz unwesentlich, um 0,1 g% überschritten, der Maximalwert ist um nur 0,19 g% höher als der Nüchternwert, aber anderseits hat der Blutzucker nach 2 Stunden noch etwa dieselbe Höhe wie nach $^1/_2$ Stunde.

Das verschiedene Verhalten des Blutzuckers nach Traubenzuckerbelastung bei diabetischen und nicht diabetischen Individuen macht das Verfahren für differentialdiagnostische Zwecke verwertbar, insbesondere wohl in solchen Fällen, bei denen der Verdacht auf einen latenten Diabetes besteht. Allerdings darf nicht übersehen werden, daß es auch hier fliessende Übergänge zwischen diabetischen und nichtdiabetischen Stoffwechselanomalien gibt, wir werden in den folgenden Abschnitten solche Übergangsfälle noch kennen lernen. Bei diesen kann dann die Entscheidung, ob sie schon als Diabetiker anzusprechen sind oder nicht, sehr schwer, ja bisweilen unmöglich sein.

Man könnte einwenden, warum für diese differentialdiagnostischen Zwecke nicht die einfache Feststellung der quantitativ meßbaren Glykosurie wie sie Naunyn seinerzeit angegeben hat, genügt, warum die viel kompliziertere Technik der alimentären Hypergly-

kämiekurve dafür herangezogen werden soll, die sich nur in besonders darauf eingestellten Kliniken ausführen läßt. Darauf ist einmal zu erwidern, daß sich die Differentialdiagnose in solch schwierigen Fällen überhaupt nur durch eine spezialistische klinische Beobachtung mit Sicherheit stellen läßt. Und ferner fällt bei der Beobachtung des Blutzuckers ein Moment fort, dessen Eingreifen bei Verwertung des Harnzuckers unter Umständen störend eingreifen kann, nämlich der renale Faktor. So gibt es, wenn auch selten, sichere Fälle von Diabetes, welche vielleicht infolge von Nierenveränderungen, die offenbar nicht einmal besonders hochgradig zu sein brauchen, wohl eine diabetische Hyperglykämiekurve, aber keine Glykosurie nach Traubenzuckerbelastung aufweisen. Wir werden einen solchen Fall in einer folgenden Arbeit mitzuteilen haben. Schließlich wäre zu Gunsten der Blutzuckerkurve noch anzuführen, daß uns die Hyperglykämiekurve einen viel intimeren Einblick in die Stoffwechselstörung gestattet als die Feststellung der Glykosurie, wir sind bei der Beobachtung der Glykämie dem Ursprung des pathologischen Geschehens zweifellos um einen Schritt näher gekommen.

Diese Betrachtungen führen uns nun zu der sehr schwierigen Frage, wie der verschiedene Verlauf der normalen und Diabetiker-Blutzuckerkurve nach Dextrosebelastung zu erklären ist. Der höhere Anstieg des Blutzuckers läßt sich auf dreierlei Ursachen zurückführen. 1. Die Leber kann von dem ihr zufließenden Traubenzucker noch weniger festhalten als die gesunde; 2. die Leber ist reizbarer als die gesunde und beantwortet die Zuckerzufuhr mit einer stärkeren Kohlehydratausschüttung; 3. die Muskulatur, die beim Gesunden durch schnelle Zuckeraufnahme das allzu hohe Ansteigen des Blutzuckers verhindert, hat diese Fähigkeit in hohem Maße eingebüßt. Je nachdem, welcher Theorie des Diabetes man huldigt, kann man sich eine dieser drei Erklärungsmöglichkeiten oder eine Kombination derselben zu eigen machen, eine sichere Entscheidung zugunsten einer einzigen ist nicht möglich.

Die längere Dauer der Hyperglykämie läßt sich bei Zugrundelegen einer der drei Erklärungshypothesen ausschließlich aus ihrer größeren Höhe erklären, denn wenn der Blutzuckerspiegel höher ansteigt, wenn die Leber mehr Zucker ins Blut wirft oder wenn die Muskeln ihn langsamer herausschaffen, dauert es natürlich länger, bis er wieder abgesunken ist. Anders aber steht es mit der Tatsache, auf die wir von vornherein bei Besprechung der praktischen Seite der Frage besonders Gewicht legen mußten, daß das Maximum der Hyperglykämie erst soviel später erreicht wird als beim Gesun-

den. Sucht man die Ursache der stärkeren Hyperglykämie in einem verminderten Zuckerfixationsvermögen der Leber, so ist es schwer verständlich, warum dieses Unvermögen während der Dauer des Versuches zunehmen soll, in einem Zeitabschnitt während dessen es doch offenbar beim Normalen eher abnimmt. Wohl zu verstehen wäre es hingegen, daß der Reiz, der die empfindlichere Leber zu einer vermehrten Zuckerausschüttung veranlaßt, nicht sofort seine stärkste Wirkung ausübt, sondern daß der Reizeffekt im Laufe der ersten Stunden noch zunimmt, da, wie es Siebeck[1]) für die Niere nachgewiesen hat, das funktionsgeschädigte Organ träger reagiert als das gesunde. Auch könnte man sich vorstellen, daß mit der immer stärkeren Zuckerausschüttung der Leber das Kohlehydratverbrennungs- oder Glykogenisierungsvermögen der Muskulatur immer weniger Schritt halten kann, so daß auch die Glykogenisierungs-Insuffizienz der Muskeln eine Mitschuld an dem immer höher ansteigenden Blutzuckerniveau treffen würde.

Nach unseren heutigen Kenntnissen möchten wir also folgende Erklärungshypothese für die alimentäre Hyperglykämiekurve des Diabetikers als diejenige betrachten, die den Tatsachen am meisten gerecht wird: Die Leber des Zuckerkranken ist gegen den Reiz der Zuckerzufuhr, dessen Wirkung sich schon bei der normalen feststellen läßt, noch empfindlicher als diese, d. h. sie beantwortet ihn mit einer stärkeren, länger dauernden und in den ersten Stunden sich meist noch steigernden Zuckerausschüttung, weil die Wirkung des Reizes allmählich zunimmt. Gleichzeitig besteht wohl eine Verminderung des Verbrennungs- oder Glykogenisierungsvermögens der Gewebe, vor allem der Muskulatur, so daß deren Tätigkeit die Zuckerüberschwemmung des Blutes nicht wettmachen kann.

IV.

Anschließend an diese neun Fälle von echtem Diabetes möchte ich kurz eine kleinere Gruppe von drei Fällen besprechen, die anscheinend in das Gebiet des renalen Diabetes (Diabetes innocens oder innocuus) gehören. Alle drei Fälle wurden längere Zeit, zum Teil wiederholt von Herrn Prof. Umber klinisch beobachtet und ich hatte Gelegenheit bei ihnen die Traubenzuckerbelastung auszuführen. Ohne mich auf die wohl noch strittigen Fragen von der prinzipiellen Sonderstellung dieser Form des Diabetes einzulassen, möchte ich nur die Reaktion von Glykosurie und Glykämie auf die Dextrosebelastung in diesen Fällen besprechen.

1) D. A. f. kl. Med. Bd. 137.

Fall 24.

28 jähriger junger Mann aus gesunder, nicht stoffwechselbelasteter Familie. Vor $^1/_2$ Jahr wurde vom Hausarzt der Urin untersucht, da Patient über allgemeine Mattigkeit ohne sonstige Beschwerden klagte, und geringe Mengen von Zucker nachgewiesen. Nach Erholungskur mit leichter und nur vorübergehender KH-Beschränkung wieder völliges Wohlbefinden und bei gewöhnlicher Kost keine Glykosurie. Jetzt klagt Patient wieder über Mattigkeit und Arbeitsunlust, der Hausarzt stellte wieder Zucker im Urin fest. Bei klinischer Beobachtung durch Herrn Prof. Umber konnte aber auch bei stärkster Belastung mit Amylazeen und Süßigkeiten keine Glykosurie mehr nachgewiesen werden.

Dextrosebelastung: 0,12; 0,13; 0,20; 0,24; 0,135; 0,13. Am Belastungstage Glykosurie von etwa 3 g und 8 Stunden Dauer.

Fall 25.

34 jähriger Kaufmann. Vor 17 Jahren wurde bei dem Patienten zufällig eine Glykosurie festgestellt, die Herr Prof. Umber damals mit Wahrscheinlichkeit als Diabetes innocens (renale Glykosurie) ansprach und wiederholt seitdem klinisch beobachtet hat. Eine besondere Diät wurde nicht vorgeschrieben, nur Süßigkeiten verboten. Patient hat bisher in Südamerika gelebt, sich immer wohl gefühlt, nur seit den letzten Kriegsjahren, in denen er viele geschäftliche Aufregungen und Anstrengungen durchzumachen hatte, eine Beeinträchtigung seines Allgemeinbefindens verspürt. Auch hatte sein Arzt in der letzten Zeit etwas erheblichere Zuckermengen bei ihm festgestellt, so daß er den Verdacht hatte, daß jetzt ein echter Diabetes vorläge. Patient zeigte bei besonderer KH-Belastung (270 KH) eine Glykosurie von 3,6 g, war sonst zuckerfrei. Der Urin vor der Dextrosebelastung zeigte in 100 ccm 0,4 % Saccharum, vielleicht infolge einer starken Aufregung, die Patient kurz zuvor gehabt hatte.

Dextroseversuch: 0,095; 0,11; 0,19; 0,14; 0,12; 0,11. Nach der Belastung Glykosurie von 2 g und 6 Stunden Dauer.

Fall 26.

23 jährige Ehefrau. Vor 2 Jahren wurde im 3. Monat der ersten Gravidität nach einer leichten Grippe zufällig Zucker im Urin festgestellt. Keinerlei diabetische Beschwerden. Im Laufe der Gravidität stieg die Glykosurie etwas an, überstieg aber nie 1 %. Leichte Azetonurie. Es wurde von Herrn Prof. Umber mäßige KH-Beschränkung angeraten. Blutzucker damals im 4.—5. Monat der Gravidität einmal 0,133, einmal 0,140 g %. Nach der Entbindung schwand die Glykosurie allmählich im Laufe von 4—6 Wochen bei gewöhnlicher Kost vollständig. — Patientin sucht jetzt Herrn Prof. Umber wieder auf, weil sie im 3. Monat der zweiten Gravidität steht und seit 14 Tagen wieder Zucker im Urin vorhanden ist in einer Menge von 0,6 %; kein Azeton.

Dextroseversuch: Nüchternblutzucker nicht bestimmt, 2 Stunden nach dem 1. Frühstück 0,156, dann nach der Dextrosezufuhr 0,227; 0,20; 0,18; 0,165. Glykosurie am Belastungstag 7,2 %.

Die ersten zwei Fälle dieser Gruppe gehören unseres Erachtens zweifellos, wenigstens in ihrer augenblicklichen Stoffwechselverfassung, ins Gebiet des renalen Diabetes, während man bei der Schwangerschaftsglykosurie im Zweifel sein kann, ob es sich nur um einen solchen oder um einen Übergang zum echten Diabetes handelt. Jedenfalls ergibt sich aus der Beobachtung dieser drei Fälle, daß unsere Methode der Dextrosebelastung beim renalen Diabetes ein ganz charakteristisches Bild zeitigt, verschieden von der Reaktion des Normalen und von der des Diabetikers: Die Hyperglykämiekurve unterscheidet sich nicht von der des Normalen, trotzdem treten meßbare Zuckermengen im Harn auf. Die Möglichkeit, daß sich auch Übergangstypen zum echten Diabetes finden werden, soll nicht bestritten werden, sie ist sogar sehr groß, da es offenbar Fälle gibt, die auch sonst ihrem Stoffwechselhabitus nach, beim renalen Diabetes beginnen und beim echten Diabetes enden.

Es ist nun schon seit längerer Zeit angenommen worden, daß in der Schwangerschaft häufig ein latenter und zuweilen ein manifester renaler Diabetes besteht. Nach den eingangs erwähnten Angaben von Frank und Nothmann und von Nürnberger würde demnach bei jeder Graviden in den ersten 3 Monaten der Gravidität ein latenter renaler[1]) Diabetes bestehen und der Nachweis desselben mittels der Dextrosebelastung könnte zur Frühdiagnose der Gravidität dienen. Wir haben bisher fünf Schwangere in den ersten 3 Monaten der Gravidität, die durch den weiteren Verlauf sichergestellt wurde, der Dextrosebelastung unterzogen und in jedem Fall eine Blutzuckerkurve von normalem Typ aber nie eine Glykosurie beobachtet, auch nicht bei Nüchternverabfolgung der Dextrose. Wir können somit die Angaben der genannten Autoren nicht bestätigen.

V.

An dritter Stelle möchte ich die Kurven einiger Basedowkranken wiedergeben, bei denen die alimentäre Hyperglykämie geprüft wurde. Die Krankengeschichte dieser Fälle schicke ich in möglichst gedrungener Kürze voraus.

Fall 27.

53jährige Ehefrau mit leichtem Basedow. Seit 10 Jahren besteht ein Kropf, der allmählich stärker geworden ist. Seit 3 Monaten Meno-

1) Der Ausdruck renaler Diabetes wird in der allgemein üblichen Bedeutung beibehalten, ohne daß damit zugestanden werden soll, daß tatsächlich die Ursache der Glykosurie in der Niere liegt.

pause. Seit 7 Jahren klagt Patientin über zunehmende Mattigkeit, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme, die aber mehrfach durch Mastkuren wieder gebessert werden konnte. Zeitweise Wallungen, Herzklopfen und starker Schweißausbruch. — Mäßiger Ernährungszustand, dabei verhältnismäßig starke Fettansammlungen am Gesäß, Leib und Oberschenkeln. Kleinapfelgroße Struma, besonders des Mittellappens, mit systolischem Gefäßgeräusch. Kein Exophthalmus, keine sonstigen Augensymptome. Stark gesteigerte vasomotorische Erregbarkeit. Herz o. B. Blutdruck 105/65 mm Hg. Urin eiweiß- und zuckerfrei. Relative Lymphocytose von 45 %. Auf Injektion von 1 mg Atropin keine wesentliche Reaktion. Nach 1 mg Suprarenin Zittern, Herzklopfen, Pulsbeschleunigung um 24 Schläge in der Minute, Blutdrucksteigerung um 30 mm Hg, Dreselsche Blutdruckkurve von vagotonischem Typ.

Dextroseversuch (s. Kurve): 0,12; 0,15; 0,23; 0,25; 0,22; 0,175. Keine Glykosurie.

Fall 28.

16 jährige Kontoristin. Seit 1/2 Jahr zunehmende Schwellung des Halses, Herzklopfen, Beängstigungsgefühl, Gewichtsabnahme trotz guter Ernährung und guten Appetits, Haarausfall. — Mäßiger Ernährungszustand. Kleine Struma. Herz nicht vergrößert, systolisches Geräusch an der Spitze und Pulmonalis, 120 Pulse in der Minute, Blutdruck 140/60 mm Hg. Seltener Lidschlag, geringe Insuffizienz der Konvergenz, ganz leichter Exophthalmus. Geringer feinschlägiger Tremor der Hände. Urin eiweiß- und zuckerfrei. Nüchternblutzucker 0,152 g %! Relative Lymphocytose von 37 %. Auf 1 mg Atropin starke Reaktion: Pulsbeschleunigung bis 188, große Trockenheit. Auf 0,01 Pilokarpin keine nennenswerte Reaktion. Auf 1 mg Suprarenin keine Reaktion. Dreselkurve uncharakteristisch.

Dextroseversuch (s. Kurve): 0,15; 0,185; 0,2; 0,215; 0,23; 0,225. Keine Glykosurie.

Fall 29.

27 jährige Buchhalterin. Seit 6 Wochen Anschwellung des Halses, seit der gleichen Zeit ist Patientin nervös und aufgeregt geworden, fühlt sich matt, schwitzt leicht, ist appetitlos, hat 10 Pfund an Gewicht abgenommen. — Mäßiger Ernährungszustand. Struma beider Seitenlappen von je Kleinapfelgröße mit tast- und hörbarem Gefäßschwirren. Keine Augensymptome. Herzdämpfung regelrecht, Puls zwischen 100—120 Schlägen. Relative Lymphocytose von 43 %.

Dextrosebelastung: 0,12; 0,15; 1 Stunde nach der Belastung 0,25; 2 Stunden nach der Belastung 0,165. Keine Glykosurie. — Da sich der Zustand durch mehrwöchige klinische Behandlung nicht besserte, wurde Patientin der chirurgischen Abteilung zur Operation überwiesen, wo sie 36 Stunden nach dem Eingriff an einem akuten Hyperthyreoidismus einging.

Fall 30.

24 jähriges Hausmädchen. Seit 1/2 Jahr Schwächegefühl, Herzklopfen, Kopfschmerzen, starke Schweiße, Haarausfall. Reduzierter Ernährungszustand, leichte Struma mit Gefäßgeräuschen. Herzdämpfung nicht ver-

breitert, über allen Ostien lautes systolisches Geräusch. Puls um 120, Kapillarpuls, Tönen der peripheren Arterien. Kein Exophthalmus, Stellwag und Möbius +, Gräfe —. Relative Lymphocytose von 33 %. Auf 0,00075 Atropin und auf 0,0075 Pilokarpin keine wesentliche Reaktion.

Dextrosebelastung: 0,13; 0,14; 0,21; 0,22; 0,14; 0,13 (s. Kurve). Keine Glykosurie. Blutdruck 140—150 mm Hg systolisch, steigt nach 0,0005 Suprarenin unter starkem Herzklopfen auf 190 mm Hg. Dreselsche Kurve zeigt ausgesprochenen Sympathikustyp.

Fall 31.

38jähriges Dienstmädchen. Vor 3 Monoten traten plötzlich starkes Herzklopfen, Zittern, Schweiße, Schlaflosigkeit und Schwindelgefühl auf. In letzter Zeit zunehmende Schwäche, so daß Patientin bettlägerig wurde, vermehrtes Hunger- und Durstgefühl, täglich 4 geformte Stühle. — Mäßiger Ernährungszustand, Lidödem, feuchte Haut. Leichte Gefäßstruma. Herz in normalen Grenzen, leichtes systolisches Geräusch über der Spitze und den Pulmonalis, Puls um 110, unregelmäßig. Starke vasomotorische Erregbarkeit, Lidflattern, Tremor der Hände. Keine Augensymptome. Starke psychische Labilität. Blutdruck 160/60 mm Hg. Relative Lymphocytose von 38 %. Nach 0,00075 Atropin Steigerung der Pulsfrequenz von 108 auf 140 Schläge, starke lang anhaltende Trockenheit, Zittern und Herzklopfen. Nach 0,0075 Pilokarpin starker 3 Stunden anhaltender Schweißausbruch. Speichelsekretion von 150 ccm. Nach 0,00075 Suprarenin Anstieg des an sich sehr labilen Blutdruckes von 175 auf 220 mmHg, Dreselsche Kurve vom Sympathikustyp.

Dextrosebelastung: 0,115; 0,14; 0,235; 0,135; 0,135; 0,120. Keine Glykosurie.

Fall 32.

35jährige Schneiderin. Seit 5/4 Jahren Herzklopfen, Schweißausbrüche, Schwäche, Schwindelanfälle, Appetitlosigkeit, Haarausfall und Gewichtsabnahme trotz reichlicher Ernährung. — Leidlich guter Ernährungszustand. Haut feucht. Deutliches Glanzauge, Gräfe schwach +, sonst keine Augensymptome. Herzdämpfung nicht verbreitert, Pulsfrequenz meist um 80 Schläge, steigt zuweilen bis auf 140. Keine wesentliche Struma. Im Blut 31 % Lymphocyten. Nach 0,00075 Suprarenin starkes Herzklopfen, Blutdrucksteigerung um 30 mm Hg, Dreselsche Kurve vom Sympathikustyp.

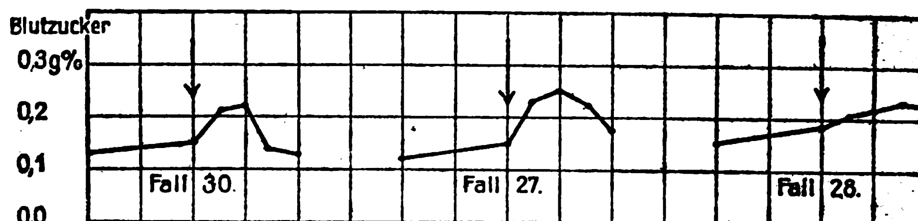
Dextrosebelastung: 0,11; 0,13; 0,225; 0,15; 0,15; 0,09.

Fall 33.

34jährige Ehefrau. Seit 1908 Struma, seit mehreren Jahren sollen die Augen größer geworden sein, seit 1/2 Jahr Abmagerung und leichtes Schwitzen. — Reduzierter Ernährungszustand. Mäßiger Exophthalmus, sonst keine Augensymptome. Erhebliche Vergrößerung der Schilddrüse, besonders des rechten Lappens. Herz in normalen Grenzen, Töne rein. Puls nicht beschleunigt. Sehr lebhafte Patellarreflexe. Sehr ängstliches Wesen, sehr schreckhaft, nach der geringsten Erregung schnellt der Puls

bis auf 120 Schläge hinauf. Keine Lymphocytose. Keine Adrenalin-Mydriasis. Auf 0,000 75 Suprarenin intramuskulär keine wesentliche Reaktion.

Dextrosebelastung: 0,11; 0,13; nach 1 Stunde 0,19; nach 2 Stunden 0,18; nach 3 Stunden 0,09. Keine Glykosurie.



Kurve 7—9. Alimentäre Hyperglykämiekurven von Basedowkranken. Die Blutzuckerkurve zeigt in Fall 30 einen normalen, in Fall 27 einen an der Grenze des Pathologischen stehenden, im Fall 28 einen durchaus pathologischen Verlauf.

Die alimentären Hyperglykämiekurven dieser Basedowkranken verhalten sich nicht einheitlich. Während Fall 30, 31 und 32 einen völlig normalen Ablauf der Kurve darbieten, bestehen bei den Fällen 27, 28, 29 und 33 mehr oder weniger starke pathologische Veränderungen. Fall 30 ist ein ziemlich schwerer Basedow, der auch einen etwas hohen Nüchternblutzucker von 0,130 g % aufweist, sich aber trotzdem bei der Belastung völlig normal verhält (s. Kurve). Bei den Fällen 31 und 32 handelt es sich um mittelschwere Fälle. Fall 33 hingegen ist ein ziemlich leichter Fall, aber trotzdem zeigt die Blutzuckerkurve eine geringe pathologische Abänderung in dem Sinne, daß die Hyperglykämie von verhältnismäßig langer Dauer ist, denn 2 Stunden nach der Dextrosebelastung ist der Blutzucker noch um 0,7 g % gegenüber dem Nüchternwert erhöht. Ebenso ist im Fall 29, einer mittelschweren Basedowerkrankung, die Hyperglykämie nach 2 Stunden noch verhältnismäßig wenig abgesunken. Noch ausgesprochener zeigt dieses Verhalten der leichte Fall 27, dessen Kurve sich von der eines Diabetikers nur durch ihre niedrigere Höhenlage, nicht durch ihre Gesamtkonfiguration unterscheidet (vgl. Fall 27 beispielsweise mit Fall 18). Am meisten weicht aber die Kurve im Fall 28 von der eines Gesunden ab; sie gleicht ganz der eines Diabetikers (vgl. die Fälle 17 und 19), nur in kleinerem Maßstabe. Hervorzuheben ist noch, daß in keinem dieser Fälle die Dextrosebelastung eine Glykosurie zur Folge hatte. Die zweifellos pathologische Reaktion dieser Fälle auf die Dextrosezufuhr wäre daher entgangen, wenn man in der früher üblichen Weise lediglich auf eine Glykosuria e saccharo gefahndet hätte.

Aus dem Vergleich der kurz geschilderten Krankheitsbilder mit den Blutzuckerkurven geht hervor, daß bei der Basedowschen Krankheit im Gegensatz zum Diabetes keinerlei Zusammenhang zu bestehen braucht zwischen der Schwere der Erkrankung und der pathologischen Veränderung der alimentären Blutzuckerkurve. Es ist auch nicht weiter verwunderlich, daß sich hier kein Parallelismus nachweisen läßt, denn es ist ja bekannt, daß die Störung des Kohlehydratstoffwechsels nur ein Symptom der Basedowschen Krankheit darstellt, das unabhängig von der Schwere der übrigen Symptome in dem einen Fall mehr, in dem anderen weniger stark hervortreten kann. Es scheint ferner, daß der Verlauf der Kurven auch hier nicht immer der Höhe des Nüchternblutzuckers entspricht in dem Sinne, daß sich die Kurve um so mehr von dem normalen Verlauf entfernt, je höher der Nüchternblutzucker ist. Allerdings weist derjenige Fall, dessen Nüchternblutzucker am höchsten ist (Fall 28), auch die am meisten sich der Diabeteskurve nähernde Kurvenform auf; andererseits aber zeigt der Fall mit dem niedrigsten Blutzucker (33) eine Kurve, die wir nicht mehr als völlig normal betrachten können, während Fälle mit dazwischen liegenden Nüchternblutzuckerwerten völlig normale Kurven darbieten.

Über die Ursache des pathologischen Kurventyps bei der Basedowschen Krankheit können wir uns kurz fassen. Die Kurven mancher Basedowkranker stellen Übergangserscheinungen zwischen der Kurve des Normalen und der des Diabetikers dar, und die Momente, die der Kurve des Zuckerkranken ihr charakteristisches Gepräge geben, dürften auch hier maßgebend sein. Nur dürfte man auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse des Kohlehydratstoffwechsels bei der Basedowschen Krankheit annehmen, daß das Glykogenisierungs- bzw. Zuckerverbrennungsvermögen der Muskulatur nicht oder wenigstens nicht nennenswert beeinträchtigt ist, es sei denn daß es sich um eine Komplikation mit echtem Diabetes handle, der in unseren Fällen schon durch die stets fehlende Glykosurie nach der Dextrosebelastung bei einwandfreier Nierenfunktion ausgeschlossen werden kann. Es bleibt hier also wohl im wesentlichen eine Störung in der Zuckerbildung bestehen, nämlich eine vermehrte und verlängerte Zuckerausschüttung durch die Leber, die sich daraus ergebende Hyperglykämie ist aber nicht so anhaltend und hoch wie beim Diabetes, weil die Glykogenisierung des überschüssigen Blutzuckers durch die Muskulatur regulierend und dämpfend auf den Blutzuckerspiegel einwirkt. Mit Annahme dieses verhältnismäßig einfachen Mechanismus stimmt gut überein, die von

Umber[1]) einmal beobachtete Tatsache, daß eine durch Phlorizingaben bei einer Basedowkranken hervorgerufene Dauerglykosurie mit der Strumektomie verschwand.

Es zeigt sich also aus unseren Beobachtungen, daß viele Basedowkranke nach Belastung mit 100 g Traubenzucker 2 Stunden nach dem ersten Frühstück eine Blutzuckerkurve aufweisen, die sich der eines Diabetikers mehr oder weniger annähert. Dabei entspricht der Grad der Kurvenabänderung weder immer der Schwere des Falles noch auch der Höhe des Nüchternblutzuckers. Das Studium der alimentären Hyperglykämie erweist sich auch hier dem der alimentären Glykosurie überlegen, indem der Blutzucker uns oft Störungen im Kohlehydratstoffwechsel aufdeckt, ohne daß Zucker im Harn erscheint.

VI.

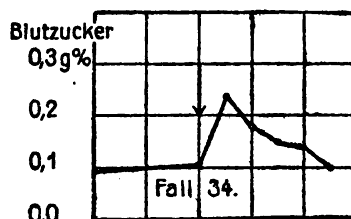
Wir haben oben den typischen Verlauf der Blutzuckerkurve nach Dextrosebelastung bei Diabetikern besprochen und deren differentialdiagnostische Bedeutung in zweifelhaften Fällen hervorgehoben. Es muß aber am Schluß dieser Arbeit betont werden, daß der Ausfall des Dextrosebelastungsversuches nicht immer bei differentialdiagnostisch schwierigen Fällen so typisch zu sein braucht, wie er in der überwiegenden Mehrzahl dieser Fälle nach unseren bisherigen Erfahrungen für gewöhnlich ist, und daß uns dieses Verfahren nicht immer ermöglicht, jede Glykosurie sofort in das richtige Fach der Zuckerstoffwechselstörungen einzuordnen. Wir haben bereits im vorigen Abschnitt Kurven von Basedowkranken kennen gelernt, die eine Mittelstellung zwischen der Blutzuckerkurve des Normalen und denen des Diabetikers einnehmen, ein Verhalten, das ja auch der Art der Kohlehydratstoffwechselstörung bei dieser Krankheit entspricht. Der Verlauf dieser Kurven ließ sich vermutungsweise auf eine gewisse Insuffizienz der Leberfunktionen zurückführen, die qualitativ von der des Zuckerkranken nicht unterschieden ist, sondern sich von ihr nur in quantitativer Beziehung unterscheidet. Wir möchten nun zum Schluß einige Fälle besprechen, die klinisch in der Deutung ihrer Stoffwechselstörung große Schwierigkeiten bereiteten, und bei denen auch die Blutzuckerkurve ungewöhnliche oder widersprechende Resultate lieferte und uns in der Klärung der Fälle nicht nur nicht weiter brachte sondern uns diese zuweilen sogar erschwerte. Daß die Blutzuckerkurve in der Deutung solcher Fälle versagen kann, darf nicht wundernehmen, wenn man bedenkt, daß auf ihren Verlauf, wie oben

1) Ernährung u. Stoffwechselkrankheiten. 2. Aufl., S. 195.

dargelegt, nicht nur die Kohlehydratfixierung der Leber sondern vor allem auch die Tätigkeit der Muskeln und die der Nieren von Bedeutung sind, ganz abgesehen von etwaigen Resorptionsstörungen. Auch an die in der ersten Arbeit ausdrücklich gewürdigten weiten Grenzen der physiologischen Variationsbreite muß in diesem Zusammenhang erinnert werden.

Fall 34.

30jährige Schwester. In der Familie keine Stoffwechselkrankheiten. Vor 8 Jahren 5 Wochen lang an Magenneurose mit starkem Erbrechen gelitten. Vor 3 Jahren schwere septische Angina durch Infektion bei einer Patientin, Krankheitsdauer von $^3/_4$ Jahr. Seit 8 Wochen bemerkt Patientin, die bisher in ihrem Schwesternberuf 8 Jahre lang voll leistungsfähig war, eine dauernde Gewichtsabnahme von 25 Pfund, seit mehreren Monaten besteht großer Durst, Pollakisurie, aber keine Polyurie. Patientin



Kurve 10. Glykosurie 5,6 g.

ist zeitweise ganz appetitlos, zeitweise hat sie Heißhunger auf Kuchen und Süßigkeiten. Sonst keinerlei diabetische Beschwerden. In letzter Zeit starker Haarausfall. Das Krankenhaus sucht Patientin wegen uncharakteristischer Magenbeschwerden auf, die mangels eines objektiven Magenbefundes als funktionell gedeutet wurden. Letzte Urinuntersuchung vor 3 Jahren, damals war sicher kein Zucker im Urin. — Zartes, grazil gebautes Mädchen. Deutliches Glanzauge, starke vasomotorische Erregbarkeit. Weite Lidspalte, Möbius +, sonst keinerlei Augensymptome, keine nennenswerte Vergrößerung der Schilddrüse. Puls nicht beschleunigt, an den inneren Organen kein krankhafter Befund. Im Urin 1,4 g Zucker, Blutzucker 0,096 g $^0/_0$ nüchtern. Relative Lymphocytose von 42 $^0/_0$. Patientin ist leicht erregbar, ängstlich. In den folgenden Tagen waren zeitweise geringe Traubenzuckermengen (der Traubenzucker wurde als solcher durch sein Osazon identifiziert!) bis 3 g im Harn nachweisbar, meist aber fehlte jede Glykosurie. Am 10. Tage des Krankenhausaufenthaltes wurde die Dextrosebelastung vorgenommen, die eine Glykosurie von 5,6 g erzeugte. An den vorhergehenden und folgenden Tagen war der Urin bei freigewählter, aber zugewogener Kost mit 100—200 KH zuckerfrei, am Belastungstage enthielt die Kost außer der Dextrose noch 100 KH. Die Glykosurie am Belastungstage war die größte, die je beobachtet wurde. In den folgenden 4 Wochen schwand die Glykosurie völlig, ohne daß eine KH-Beschränkung erfolgte, in der 5. Woche trat sie vorübergehend wieder

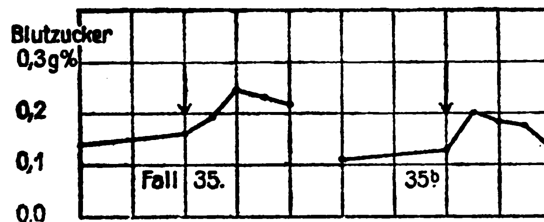
2 Wochen lang auf und erreichte Werte bis maximal 4,7 g (0,18 %). Während dieser Zeit betrug der Blutzucker 0,123 %. Kurze Zeit darauf wurde Patientin dann zuckerfrei mit allerhand nervösen Beschwerden aufs Land entlassen, eine spätere Nachuntersuchung war nicht möglich.

Die geringfügige transitorische Glykosurie dieses Falles läßt sich unseres Erachtens bei dem Vorhandensein einer Anzahl anderer thyreotoxischer Erscheinungen mit größter Wahrscheinlichkeit auf die Schilddrüse zurückführen. Gegen diese Auffassung aber sprach das Fehlen einer Hyperglykämie während der ersten glykosurischen Periode, während ja bei der zweiten Zuckerausscheidung eine geringe Erhöhung des Blutzuckers auf 0,123 g % bestand. In den ersten Tagen der Beobachtung glaubten wir einen Diabetes innocuus vor uns zu haben, doch konnten wir diese Diagnose bei dem späteren Schwinden der Glykosurie und dem Auftreten der leichten Blutzuckererhöhung nicht aufrecht erhalten. Die Blutzuckerkurve dieses Falles nun, bei der wir einen differentialdiagnostischen Rat suchten, weist einen völlig normalen Verlauf auf: Höchster Anstieg eine halbe Stunde nach der Belastung um 0,140 g %, völliges Absinken zum Nüchternwert 2 1/2 Stunden (nach 2 Stunden noch geringe Erhöhung um 0,45 g % gegenüber dem Nüchternwert). Die Blutzuckerkurve besagt uns also nur, daß hier schwere Störungen des Kohlehydratstoffwechsels nicht vorliegen, sie läßt uns aber nicht erkennen, welches die Ursache der Glykosurie ist. Die Zuckerausscheidung im Harn am Tage der Dextrosebelastung ist zwar etwas größer als sonst, aber an sich doch noch so gering (5,6 g), daß auch eine renale Ursache der Glykosurie dadurch unwahrscheinlich gemacht wird.

Fall 35.

43jährige Friseurin, die aus einer sehr fettleibigen Familie stammt und selbst seit 2—3 Monaten eine schnelle Gewichtszunahme bei sich bemerkte. Sonst keinerlei subjektive Beschwerden. Keine Abnahme der Libido, Menses regelmäßig. Wegen der durch die Fettleibigkeit hervorgerufenen Kurzluftigkeit sucht sie das Krankenhaus auf. — Mittelgroße adipöse Frau von 95,5 kg Körpergewicht; besonders an den Bauchdecken sehr stark entwickeltes Fettpolster. An den inneren Organen kein krankhafter Befund, keine sonstigen Störungen der inneren Sekretion nachweisbar. Blutdruck 110/70 mm Hg. Nach dem Stoffwechselversuch handelte es sich um eine endogene Fettsucht. Bei der Krankenhausaufnahme am 22. VIII. 1921 wurde im Urin Zucker festgestellt, und zwar betrug die Glykosurie 4 g bei Zufuhr von 110 KH am Tag. Der Nüchternblutzucker am 24. VIII. war erhöht auf 0,150 g %. Bei KH-freier Diät schwand die Glykosurie sofort. Trotzdem bestand am 30. VIII. noch ein Blutzucker von 0,148 g %. Auch bei Zulagen von 70—80 g trat jetzt kein

Zucker im Urin mehr auf, am 5. IX. betrug der Blutzucker 0,141 g %. Am gleichen Tage wurde der erste Dextroseversuch vorgenommen. Am 12. IX. war der Blutzucker nach einer KH-Zufuhr von 86 g täglich und bei andauernder Aglykosurie auf 0,113 abgesunken und hielt sich auch in den folgenden Monaten auf normaler Höhe zwischen 0,105—0,110 g %, trotzdem die Patientin, die inzwischen das Krankenhaus verlassen hatte, sich aber zu regelmäßigen Nachuntersuchungen immer wieder vorstellte, von uns in der KH-Zufuhr nicht beschränkt war, sondern nur, um abzunehmen, eine möglichst kalorienarme Kost genoß. Vom 13. IX. ab wurde ihr außerdem ein Thyreoideapräparat (Degrasin, steigend von 6—12 Tabletten) zugelegt, das keinerlei Nebenwirkungen, auch keine Glykosurie und keine Veränderung des Blutzuckers erzeugte, aber auch keine wesentliche entfettende Wirkung zeitigte. Am 18. XI. 1921 wurde die zweite Dextrosebelastung vorgenommen, bei der eine Glykosurie von 3,3 g und 5 1/2 Stunden Dauer beobachtet wurde, während die erste Belastung eine Zuckerausscheidung von nur 0,5 g in 3 1/4 Stunden zur Folge hatte.



Kurve 11 und 12. Fall 35: Glykosurie 0,5 g in 3 1/4 Stunden.
Fall 35b: Glykosurie 3,3 g in 5 1/2 Stunden.

Bei diesem Fall mußte man anfangs an einen leichtesten mit endogener Fettsucht kombinierten Diabetes denken. Mit dieser Auffassung ließ sich auch der Verlauf der ersten Blutzuckerkurve gut in Einklang bringen, der gewisse Abänderungen der Normalkurve aufweist, die sich der Diabeteskurve nähern (vor allem nach 2 Stunden noch eine Erhöhung um 0,08 g % gegenüber dem Nüchternwert). Zu dieser Auffassung paßt es aber nicht, daß später beim Fehlen jeder Kohlehydratbeschränkung der zur Norm abgefallene Blutzucker normal und die Glykosurie fort blieb. Am merkwürdigsten ist dann aber der Ausfall des 2. Belastungsversuches, der eine im wesentlichen normale Kurve (35 b) mit maximalem Anstieg nach 1/2 Stunde um 0,085 g %, nach 2 Stunden eine Erhöhung von nur noch 0,033 g % gegenüber dem Nüchternwert aufweist und trotzdem eine stärkere und länger anhaltende Glykosurie als bei der ersten Belastung zeigt. Nach dem Ausfall der ersten Blutzuckerkurve hätte man also an einen leichten Diabetes, nach dem der zweiten an eine renale Glykosurie denken müssen, beide Kurven widersprechen einander und geben keine Aufklärung der beobachteten Stoffwechselstörung.

Fall 36.

61 jährige Witwe.

1. Krankenhausaufnahme im November 1917 wegen Magenblutens. Damals Sanduhrmagen mit perforiertem Ulcus an der kleinen Kurvatur und Haudekscher Nische festgestellt. Beschwerden reichen bis 1907 zurück, zeigen intermittierenden Charakter. Urin zuckerfrei. Es wurde in der rechten Oberbauchgegend ein mit der Atmung verschieblicher, faustgroßer Tumor festgestellt, über dem deutliche Pulsation hörbar ist. Februar 1918, geheilt entlassen.

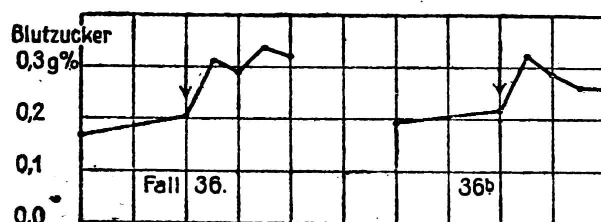
2. Krankenhausaufnahme am 9. IX. 1920 wegen seit 8 Wochen bestehenden, allmählich zunehmenden, zeitweise krampfartigen Druckschmerzes in der rechten Oberbauchgegend. Am 29. VIII. schwere Magenblutung und einige Tage anhaltender leichter Ikterus. Seit mehreren Monaten verstärktes Durstgefühl und große Urinmengen; seit 3 Monaten 10 Pfund Gewichtsabnahme. Ehemann viele Jahre diabetisch gewesen. Es findet sich eine frische Magenblutung mit erheblicher Anämie (Hgb 35/90) und eine Glykosurie. Der Tumor in der rechten Oberbauchgegend ist größer und härter geworden, doch läßt sich seine Zugehörigkeit zu einem bestimmten Organ (Leber, Pankreas, rechte Niere, bzw. Nebenniere?) nicht feststellen, eine Verschieblichkeit mit der Atmung ist nicht mehr nachweisbar. Am Magen röntgenologisch nur das unveränderte Bild eines benignen Sanduhrmagens. Irgend eine Störung der äußeren Sekretion des Pankreas läßt sich mit den üblichen Methoden nicht nachweisen. Pigmentierungen fehlen, Blutdruck 105/65 mm Hg, keine Zeichen für eine Erkrankung der Nebennieren.

Die Kohlehydratstoffwechsel-Beobachtung ergab folgendes: Bei Einstellung auf eine breiigflüssige, vorwiegend kohlehydrathaltige Diät, die Patientin wegen ihrer schweren und wochenlang anhaltenden Magenblutung genießen mußte, und deren Kohlehydratgehalt sich nicht genau bestimmen ließ, schied sie Zuckermengen bis 63 g bei einem maximalen Prozentgehalt von 2 % aus. Der Blutzucker betrug am 14. IX. 0,280 %, am 6. X. 0,266 %, am 27. X. nur noch 0,150 %. Am gleichen Tag konnte Patientin, nachdem die Magenblutung beseitigt war, kohlehydratfrei eingestellt werden und war gleich am ersten KH-freien Tage aglykosurisch. Nach 3 KH-freien Tagen wurde 4 Tage lang 70 KH täglich gegeben und dabei Zuckermengen zwischen 2 und 17 g ausgeschieden. Azeton oder Azetessigsäure war nie vorhanden. Der Blutzucker betrug nach Abschluß dieser Periode am 3. XI. 1920 0,166 %. Da die Ernährung der stark heruntergekommenen Patientin große Schwierigkeiten bereitete, mußte von einer genaueren Einstellung nunmehr Abstand genommen werden, Patientin erhielt eine gemischte Kost und schied dabei allmählich absinkende Zuckermengen von maximal 30 g aus. Die Nierenfunktionsprüfung ergibt normale Resultate. Der Tumor ist in seiner Größe erheblich zurückgegangen, das Hämoglobin auf 50/90 gestiegen. Am 16. XI. 1920 wird Patientin erheblich gebessert und subjektiv völlig beschwerdefrei mit wenigen Gramm Harnzucker bei einem Blutzucker von 0,140 g % entlassen.

3. Krankenhausaufnahme am 3. I. 1921. Kurze Zeit nach ihrer letzten Entlassung bemerkte Patientin eine Geschwulst in der rechten Oberbauchgegend und Mitte Dezember 1920 einen druckartigen Schmerz

in der Magengegend und seit 8 Tagen heftige krampfartige Magenschmerzen, derentwegen sie das Krankenhaus wieder aufsucht. Es findet sich wieder ein faustgroßer Tumor in der rechten Oberbauchgegend, der von Leber nicht deutlich abzugrenzen ist, Teerstühle und eine Reduktion des Hämoglobins auf 30/90. Im Urin bei breiigflüssiger KH-reicher Kost 40—60 g Zucker, Blutzucker 0,322 %. Am 11. II. 1921 bei KH-freier Diät 33 g Zucker, nie Azidosekörper. Am 17. II. Blutzucker 0,204 %. In den folgenden Wochen bei Breidiät 20—60 g Zucker im Urin, am 4. III. ist der Blutzucker bei gleicher Diät wieder auf 0,250 g % erhöht.

In den folgenden Wochen blieben Harn- und Blutzucker ziemlich unverändert, ohne daß in der Ernährung Rücksicht auf die Stoffwechselstörung genommen werden konnte. Vom Juni 1921 ab ging der Zuckergehalt des Urins langsam zurück, Ende Juli war der Urin zuckerfrei und blieb es bei gemischter Kost seitdem dauernd. Trotzdem betrug der Blutzucker am 20. VIII. noch 0,208 %. Patientin befindet sich dauernd in einem sehr elenden Ernährungszustand, der Blutdruck war auf 78/45 mm Hg, das Hämoglobin auf 18/90 bei intermittierenden okkulten Blutungen gesunken. Am 27. VIII. wurde der erste Dextroseversuch unternommen, dabei Glykosurie von 2 g. Am 19. IX. Blutzucker bei andauernder Aglykosurie 0,153 %. Am 11. XI. 1921 zweite Dextrosebelastung, ohne daß Glykosurie auftritt.



Kurve 13 und 14. Fall 36: Glykosurie 2 g in 3½ Stunden. Fall 36 b: Glykosurie 0.

Die Ursache der Kohlehydratstoffwechselstörung ist klinisch auch in diesem Falle nicht geklärt. Nach dem ganzen klinischen Verlauf ist es am wahrscheinlichsten einen leichten Diabetes anzunehmen, der im Laufe einiger Monate bei anhaltender Hyperglykämie aglykosurisch wurde. Als Ursache des Diabetes käme in Betracht der in der Oberbauchgegend jahrelang tastbare Tumor, der seiner Lage nach vielleicht das Pankreas irgendwie in Mitleidenschaft gezogen haben könnte[1]). In diesem Sinne würde auch die erste Blutzuckerkurve sprechen, die das Maximum erst nach 1½ Stunden erreicht und nach 2 Stunden noch kein wesentliches Absinken des Blutzuckers erkennen läßt; dabei besteht dann eine zwar geringfügige, aber doch meßbare Glykosurie. Die 2. Belastungskurve (36 b) da-

1) Anmerkung bei der Korrektur: Die Obduktion ergab ein Gallenblasenkarzinom ohne nennenswerte Pankreasschädigung. Es lag also leichter Diabetes mit Karzinomkachexie vor.

gegen ist schon wieder der eines Normalen mehr angenähert, nur liegt sie im ganzen etwas höher als diese, auch fehlt hier die früher beobachtete Glykosurie. Mit Wahrscheinlichkeit glauben wir diesen Fall doch in dem Sinne erklären zu müssen, daß es sich um eine ganz leichte, vielleicht zwischem erstem und zweitem Belastungsversuch noch geringer gewordene innersekretorische Insuffizienz des Pankreas handelt, die einen leichten Diabetes mit besonders starker Zuckerdichtung der im übrigen gesunden Niere hervorgerufen hat. Immerhin bleibt die fehlende Glykosurie nach der zweiten Dextrosebelastung bei einer Nierengesunden auffallend.

Fall 37.

25 jähriger Arbeiter.

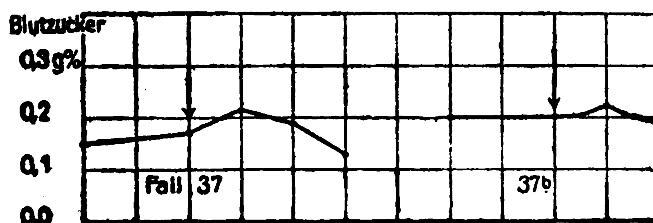
1. Krankenhausaufnahme am 18. VII. 1919.

Keine Stoffwechselkrankheiten in der Familie. Seit 1/2 Jahr häufig Kopfschmerzen und Mattigkeit, starker Durst und Hunger, geringe Gewichtsabnahme. Am 13. VII. 1919 Schwindelanfall mit folgender Bewußtlosigkeit von 1/4 Stunde Dauer. Bei der Untersuchung am folgenden Tage wurde Zucker im Urin festgestellt und Patient deswegen dem Krankenhaus überwiesen. — Mittelgroßer, grazil gebauter Mann in leidlich gutem Ernährungszustande. Leichte Vergrößerung der Schilddrüse. Sonst an den inneren Organen und am Nervensystem keinerlei Veränderungen. Nüchternblutzucker 0,100 g %. Im Harn bei Zufuhr von 100 KH 7—25 g (0,4—0,6 %) Zucker, bei einmaliger Zufuhr von 250 KH 8,4 g, an einem KH-freien Tage 3,0 g. Während der weiteren Beobachtung erhielt Patient meist 100 KH, die Glykosurie hielt sich in den obengenannten Grenzen. Auf Belastung mit 100 Dextrose stieg der Blutzucker von 0,100 g % nach 3 Stunden auf 0,124 g %, die Glykosurie an diesem Tage betrug nur 14,0 g. Auf Suprarenin und Pitruitrin keine Beeinflussung der Glykosurie. Während der ganzen Beobachtungsdauer war Patient beschwerdefrei. Entlassen am 23. VIII. 1919.

2. Krankenhausaufnahme am 29. VI. 1921.

Seit der Entlassung hat sich Patient stets wohl gefühlt, keine Beschwerden gehabt, auch keinen besonderen Durst verspürt. Keine Diät gehalten. Im November 1920 luetische Infektion, war danach mehrere Monate zur Behandlung in der dermatologischen Abteilung des Krankenhauses und wurde wegen der Zuckerausscheidung nach Abschluß der antisyphilitischen Behandlung auf die innere Abteilung verlegt. Es bestand wieder außer der Störung des KH-Stoffwechsels kein krankhafter Befund, Patient befand sich auch wieder während der ganzen Beobachtungsdauer vollkommen beschwerdefrei. Der Nüchternblutzucker bei der Aufnahme betrug diesmal 0,130 g %. Die Glykosurie hielt sich meist unter 10 g, betrug nur einmal 18,4 g und erwies sich als weitgehend unabhängig von der KH-Zufuhr. Am 8. VII. war aber der Nüchternblutzucker auf 0,153 g % gestiegen, am gleichen Tage wurde die erste Dextrosebelastung ausgeführt, deren Ergebnis in der ersten Kurve wiedergegeben ist; im Harn wurden an diesem Tage nur 7,4 g Zucker ausgeschieden. Am 20. VII. war der

Nüchternblutzucker, trotzdem 4 KH-freie Tage mit einer Glykosurie von 1—2,2 g vorausgingen, weiter auf 0,166 g % gestiegen. Am 4. VIII. wurde die zweite Traubenzuckerbelastung ausgeführt (Kurve 37 b), der Nüchternblutzucker war an diesem Tage weiter auf 0,208 g % angestiegen, nachdem vorher 10 Tage lang eine KH-Zufuhr von 150 g bestanden hatte; die Glykosurie an diesem Tage betrug nur 6,6 g. Es folgten nun 3 KH-freie Tage, an denen 0,3 g und 0,6 g Saccharum ausgeschieden wurden. Am Morgen des 4. Tages war der Blutzucker wieder auf 0,158 g % abgesunken. Es wurden darauf 2 Hungertage eingeschaltet, an denen nur Kaffee, Rotwein und Kognak gereicht wurde. Am Morgen des 3. Tages war der Blutzucker weiter auf 0,121 g % abgesunken, die Glykosurie betrug am 1. Hungertag 0,6 g, am 2. fehlte sie völlig. Nach 3tägiger Zufuhr von 150 KH war der Nüchternblutzucker wieder auf 0,168 g % bei Harnzuckerzahlen zwischen 1,4 und 21,7 g gestiegen. Die in der folgenden Arbeit näher zu schildernde intravenöse Traubenzuckerzufuhr von 100 g erzeugte Veränderungen des Blutzuckers, die denen eines Stoffwechsel- und Nierengesunden völlig entsprachen, auch die dabei auftretende Glykosurie von 31,9 g entspricht durchaus den bei Gesunden nach solchen Infusionen gefundenen Werten.



Kurve 15 und 16. Fall 37: Glykosurie 7,4 g. Fall 37 b: Glykosurie 6,6 g.

Es handelt sich hier um einen ganz ungewöhnlichen Fall, der sich in keine der feststehenden Gruppen der Glykosurie zwanglos einreihen läßt. Während der ersten Beobachtung hatten wir — und nach dem damaligen Befund wohl zu Recht — einen Diabetes innocens angenommen. Hierfür sprach außer dem Fehlen aller diabetischen Nebenerscheinungen die Geringfügigkeit der Glykosurie, ihre Unabhängigkeit von der KH-Zufuhr, der normale Nüchternblutzucker. Die Blutzuckerkurve nach Dextrosebelastung wurde damals noch nicht aufgenommen, nur diese Belastung selbst ausgeführt, die keine stärkere Glykosurie ergab, als sie Patient auch sonst zuweilen zeigte; allerdings war der Blutzucker 3 Stunden nach der Belastung noch etwas, wenn auch wenig (um 0,024 g %), gegenüber dem Nüchternwert erhöht. Während der zweiten Beobachtung war das Fehlen von vermehrtem Durst und Polyurie sowie die Geringfügigkeit der Glykosurie und ihre weitgehende, wenn auch nicht völlige Unabhängigkeit von der Nahrung wiederum charakteristisch für den Diabetes innocuus, doch konnte nunmehr die Diagnose eines gewöhnlichen Inno-

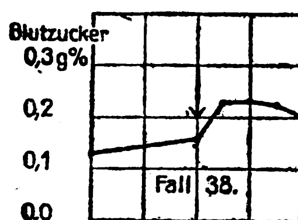
cuus nicht mehr aufrecht erhalten werden wegen des erhöhten und zwar zeitweise sehr beträchtlich erhöhten Blutzuckerspiegels. Sehr auffallend und zum Teil widersprechend ist nun der Ausfall der beiden Blutzuckerkurven nach der Belastung. Bei der ersten Kurve, die von einem Nüchternblutzucker von 0,153 g‰ ausgeht, beträgt der maximale Anstieg nur 0,06 g‰, ist also geringer als bei der Mehrzahl der Stoffwechselgesunden. Allerdings fehlt hier die Blutzuckerbestimmung $^1/_2$ Stunde nach der Belastung, so daß die Möglichkeit offen gelassen werden muß, daß der Zuckerspiegel im Blut um diese Zeit noch etwas höher war. Andererseits weicht die Kurve insofern etwas von der normalen ab, als sie nach 2 Stunden noch verhältnismäßig hoch, 0,04 g über dem Nüchternwert liegt; darin ähnelt sie der des nächsten Falles von Schwangerschaftsglykosurie. Nach 3 Stunden ist der Blutzuckerwert unter den Ausgangswert abgesunken. Noch ungewöhnlicher ist die zweite Belastungskurve, die von einem stark erhöhten Nüchternblutzucker von 0,200, nach 1 Stunde einen maximalen Anstieg von nur 0,02 g‰ (!) zeigt und nach 2 Stunden wieder unter den Nüchternwert abgesunken ist.

Wir kommen also, wenn wir aus diesen Kurven die Stoffwechselstörung deuten wollen, zu dem merkwürdigen Ergebnis, daß in diesem Falle die kohlehydratfixierende Funktion der Leber trotz der bestehenden Hyperglykämie und Glykosurie intakt ist, ja daß sie besser ist als bei den meisten Stoffwechselgesunden. Man kann hier also weder von einer Dyszoamylie noch von einem gesteigerten diastatischen Glykogenzerfall sprechen. Aber auch von einer Störung der Zuckerverbrennung oder Glykogenisierung in den Muskeln kann keine Rede sein, da sich diese ebenfalls durch eine länger anhaltende Erhöhung des Blutzuckerspiegels nach der Belastung zu erkennen geben würde. Was schließlich eine vermehrte Zuckerdurchlässigkeit der Nieren anlangt, die durch schnelle Elimination des überschüssigen Zuckers den Anstieg des Blutzuckers verhindern könnte, so kann auch davon keine Rede sein, da die Glykosurie beim ersten Versuch nur 7,4 g, beim zweiten 6,6 g betrug, also sehr gering war und jedenfalls nicht höher als ohne Belastung. Auch bei intravenöser Traubenzuckerinfusion verhielten sich Glykosurie und Hyperglykämie wie bei Stoffwechselgesunden, insbesondere war die Zuckerausscheidung im Harn nicht vermehrt, wie man es bei einer herabgesetzten Nierendichtung erwarten sollte. Die Ursache der Glykosurie und Hyperglykämie ist also bei diesem zwischen Diabetes innocuus und echtem Diabetes stehenden Fall völlig unklar und ihre Deutung wird durch den Ausfall der Belastungskurven eher erschwert als geklärt.

Fall 38.

26jährige Ehefrau. Außer einer leichten Ruhr früher nie krank. Befindet sich im 8. Monat der Gravidität. Im 6. Monat wurden Spuren Zucker im Urin festgestellt, die quantitativ nicht meßbar waren, im 7. Monat waren $^1/_2$—$^3/_4$ % Harnzucker nachweisbar, vor 8 Tagen 2 %. — Bis auf die Glykosurie gesunde Frau in gutem Ernährungszustand. Es besteht eine von der KH-Zufuhr nicht deutlich abhängige Dextrosurie von maximal 1,5 % (12 g) bei maximaler KH-Zufuhr von 200 g; zeitweise Spuren von Azeton und Azetessigsäure, höchster Ammoniakwert 2,2 g. Niedrigste Glykosurie (bei Zufuhr von 98 KH) 0,27 % und 5,3 g. Nüchternblutzucker 0,130 g %. Nach Belastung mit 100 g Dextrose und Zufuhr von 75 KH am Belastungstage Glykosurie von 6,7 g.

6 Wochen nach der 5 tägigen Beobachtung erfolgte in einer anderen Klinik spontane Geburt eines kräftigen Kindes. Nach der Entbindung hörte die Glykosurie auf, doch war es uns leider nicht möglich den Blutzuckerversuch noch einmal zu wiederholen.



Kurve 17. Glykosurie 21,9 g.

In diesem Falle war die Frage zu entscheiden, ob eine Schwangerschaftsglykosurie oder ein echter Diabetes vorlag. Wir hatten in erster Linie an eine Schwangerschaftsglykosurie gedacht, doch hatte uns der etwas erhöhte Blutzuckerspiegel etwas stutzig gemacht, ob es sich nicht doch um einen in der Schwangerschaft aufgetretenen leichten Diabetes handle. Das Aufhören der Glykosurie im Wochenbett spricht ja mit größter Wahrscheinlichkeit für die erstere Annahme. Der Ausfall der Belastungskurve brachte uns aber in differentialdiagnostischer Beziehung nicht weiter, denn die Blutzuckerkurve steht wieder zwischen der normalen und der diabetischen. Der Anstieg beträgt zwar nur 0,1 g % aber der Blutzucker bleibt auffallend lange auf seinem hohen Niveau und übersteigt nach 2 Stunden den Nüchternwert noch um 0,075 g %. Man hatte demnach auf Grund dieses Resultates auch an einen leichtesten beginnenden echten Diabetes denken können, und auffallend bleibt bei der höchstwahrscheinlichen Annahme einer Schwangerschaftsglykosurie, daß die Zuckerausscheidung am Belastungstage, trotz der langdauernden Hyperglykämie nicht höher, sondern geringer war als an den meisten anderen Tagen mit zum Teil geringerer KH-Zufuhr.

Zusammenfassung.

Die Blutzuckerkurve nach peroraler Zufuhr von 100 g Traubenzucker 2 Stunden nach dem ersten Frühstück zeigt bei Gesunden

meist nach 1/2, seltener nach 1 Stunde ihren Gipfelpunkt, der durchschnittlich um 0,1 g % höher liegt als der Nüchternwert, und ist nach 2 Stunden fast oder völlig auf den Ausgangswert zurückgekehrt. Das Studium dieser Kurve kann uns gewisse Einblicke in Störungen des Zuckerstoffwechsels gewähren, indem die Höhe und Schnelligkeit des Anstiegs sowie die Länge des ansteigenden Schenkels als Maß der Kohlehydrat fixierenden bzw. zurückhaltenden Funktion der Leber angesprochen werden kann, die Dauer der Hyperglykämie gleichzeitig als Maß des Glykogenisierungs- bzw. Verbrennungsvermögens der Muskulatur. Die Auffassung, daß die Hyperglykämie dadurch zustande kommt, daß ein Teil des zugeführten Zuckers die Leber durchströmt, ohne dort wenigstens eine Veränderung (infolge der Glykogenisierung?) zu erfahren, ist abzulehnen. Am wahrscheinlichsten ist die Annahme, daß der Reiz des zuströmenden Traubenzuckers die Leber zu einer vermehrten Glykogenausschüttung veranlaßt.

Die Kurve des Diabetikers unterscheidet sich von der des Stoffwechselgesunden dadurch, daß sie infolge von Störungen der Zuckerbildung und des Zuckerverbrauches länger und höher ansteigt und später wieder absinkt. Ihr Hauptcharakteristikum ist die größere Länge des aufsteigenden Kurvenastes, also einer allmählich sich steigernden Glykogenausschüttung durch die Leber. Diese läßt sich durch eine größere Reizbarkeit der Leber bei gleichzeitig bestehender größerer Trägheit des funktionsgeschädigten Organs erklären.

Bei Basedowkranken kann die Blutzuckerkurve nach Dextrosebelastung wie bei Normalen verlaufen, sie kann sich aber auch der Blutzuckerkurve des Diabetikers in ihrer Physiognomie nähern, weil in solchen Fällen eine Störung der Zuckerbildung in der Leber bei normalem Zuckerverbrauch vorzuliegen scheint. Die Abweichung der Kurve vom normalen Typ entspricht keineswegs immer der Schwere des klinischen Krankheitsbildes.

Die alimentäre Hyperglykämiekurve eignet sich insbesondere zur Feststellung des renalen und eines latenten Diabetes, vielleicht auch zu differentialdiagnostischen Zwecken bei Kohlehydratstoffwechselstörungen unklarer Ursache. Im letzteren Falle aber kann sie auch versagen und, ohne über die Ursache einer Glykosurie Aufschluß zu geben, lediglich erkennen lassen, ob eine schwerere Stoffwechselstörung vorliegt oder nicht. Als Mittel zur Frühdiagnose der Gravidität hat sich uns die Dextrosebelastung nicht bewährt.

X.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München.
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. M. Borst.)

Ein Beitrag zur Kenntnis der Ergänzungsnährstoffe.

(Über den Einfluß fett- und cholesterinarmer Nahrung auf den wachsenden Organismus[1].)

Von

cand. med. Ph. Niemes und Prof. Dr. Leonh. Wacker.

Durch überschüssige Zufuhr von Cholesterin mit der Nahrung von Tieren wurde von verschiedenen Seiten[2]) versucht, Anhaltspunkte über die Bedeutung dieser Substanz im Organismus zu gewinnen. Abgesehen von den durch die Cholesterinüberschwemmung des Blutserums beim Kaninchen hervorgerufenen pathologischen Erscheinungen (Cholesterinesterverfettung der Gefäßwände und der Leber) ergab sich, daß das verfütterte freie Cholesterin im Blut größtenteils als Fettsäureester wieder erscheint, und daß, damit parallel gehend, eine Erhöhung des gesamten Lipoidkomplexes im Plasma stattfindet. Diese Tatsache in Verbindung mit dem Umstande, daß das Cholesterin ein ständiger Begleiter der Fette ist, legte die Vermutung nahe, daß dieser Substanz auch im intermediären Fettstoffwechsel eine Rolle zukommt[3]).

1) Die Arbeit konnte wegen Raummangel nicht vollständig wiedergegeben werden. Es mußten einige Versuchsprotokolle nebst zugehörigen Kurven sowie auch Lichtbilder und Tafeln weggelassen werden. Wir verweisen daher auf die weiteren Ausführungen in der Dissertation Niemes (München 1921).

2) Hueck und Wacker, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 38. Dort weitere Literatur. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 71, S. 373, Bd. 74, S. 416. N. Anitschkow, Zieglers Beiträge 1913, Bd. 56, S. 379. Archiv für Dermatol. u. Syphilis 1914, Bd. 120, S. 267. S. Chalatow, Frankf. Zeitschr. f. Path. 1913, Bd. 13, S. 189. Zieglers Beiträge 1913, Bd. 57, S. 85.

3) Hueck und Wacker, Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 100, S. 84.

Damit dürfte natürlich der Zweck dieses chemisch kompliziert gebauten Stoffes noch lange nicht erschöpft sein, was auch schon aus seinem Vorkommen in der Nervensubstanz, in allen Zellen und in den Sekreten der Haut hervorgeht.

Im Anschluß an die Cholesterinfütterungsversuche versuchte K. Reitzenstein in unserem Laboratorium schon vor dem Kriege durch Entziehung von Cholesterin Ausfallserscheinungen zu erzielen, die Rückschlüsse auf die physiologische Funktion dieser geheimnisvollen Substanz gestatten sollten. Seine Ergebnisse sind in einer Dissertation (München 1920) unter obigem Titel niedergelegt. Um möglichst einwandfreie Bedingungen zu schaffen, wurde eine Nahrung gewählt, die ohne Hilfe von chemischen Extraktionsmitteln hergestellt werden konnte. Zu diesem Zwecke wurde für die Versuchstiere ein Brei aus Magermilch, Stärke und Zucker, für die Kontrolltiere ein solcher aus Vollmilch, Stärke und Zucker benutzt. Als Versuchsobjekte dienten weiße Ratten. Der der Versuchsanordnung zugrunde liegende Gedanke war der folgende: Durch intensives Zentrifugieren kann der Milch das Fett und damit auch das Cholesterin bis nahezu auf die letzten Reste entzogen werden. Dadurch verliert die Milch natürlich erheblich an Kalorienwert. Dieser Verlust wird durch Zusatz von Kohlehydraten in Form von Stärke und Zucker ausgeglichen, die technisch in solcher Reinheit hergestellt werden, daß man nicht Gefahr läuft, durch sie wiederum Cholesterin zuzuführen. Sie werden dem Brei in solchen Mengen zugefügt, daß sie nicht nur den Kalorienverlust durch den Fettentzug ausgleichen, sondern darüber hinaus auch noch zur Bestreitung des Energiebedarfes beitragen.

Da bekanntlich als sichergestellt gilt, daß der tierische Organismus aus Kohlehydrat Fett aufbauen kann[1]), so war die Möglichkeit gegeben, daß die Ratten aus den dargebotenen Kohlehydraten das in der Nahrung vermißte Fett synthetisieren konnten.

Das Ergebnis der sich über 7 Monate bis zum Kriegsausbruch hinziehenden Versuche Reitzensteins (R. ist leider im Kriege gefallen) bei ausgewachsenen und wachsenden weißen Ratten war in kurzen Worten folgendes:

Während ausgewachsene Ratten bei Fütterung mit Magermilchbrei 4 Monate ohne sichtbaren Schaden bestehen konnten, gingen wachsende Tiere nach anfänglicher Gewichtszunahme nach 2—3 Mo-

1) Charniewsky, Zeitschr. f. Biol. 1884, Bd. 20, S. 179. — N. Tscherwinsky, Landwirtsch. Versuchsstationen 1883, Bd. 29, S. 317. — Meißl und Stohmer, Sitzungsberichte der Wiener Akademie, 88., 31. Okt., Juliheft 1883. — Rubner, Zeitschr. f. Biol. 1888, Bd. 22, S. 273.



VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

PATHOLOGISCHE HISTOLOGIE

EIN UNTERRICHTSKURS FÜR STUDIERENDE UND ÄRZTE

VON

DR. MAX BORST

O. Ö. PROFESSOR DER ALLGEMEINEN PATHOLOGIE UND DER PATHOLOGISCHEN ANATOMIE AN DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

MIT 240 MEIST FARBIGEN ABBILDUNGEN IM TEXTE

Preis broschiert M. 250.—, gebunden M. 300.—

Vorwort.

Dieses Buch ist die Erfüllung eines in vielen Jahren immer wieder ausgesprochenen Wunsches meiner Schüler. Krieg und Revolution haben Entwurf und Ausführung immer wieder unterbrochen. Die Trostlosigkeit der Gegenwart legte es nahe, das Unternehmen ganz aufzugeben. Schließlich wurde die Vollendung doch gewagt.

Ein Lehrbuch der pathologischen Histologie kann ich das vorliegende Werk nicht nennen. Dazu ist der Stoff nicht systematisch und nicht vollständig genug bearbeitet. Von einem allgemeinen Teil habe ich abgesehen; er hätte den Umfang des Buches allzu sehr vergrößert und Wiederholungen wären unvermeidlich gewesen. Es ist eine sorgfältige Auswahl spezieller Krankheitsbilder getroffen worden, bei deren Besprechung auch die allgemeine pathologische Histologie zu ihrem Rechte

kommt. Die Geschwülste sind als ein zusammengehöriges Ganze in einem eigenen Abschnitt nach Besprechung der wichtigsten Erkrankungen der einzelnen Organe behandelt. Jedem Kapitel ist eine ganz kurze Darstellung der normalen Histologie vorausgeschickt. Auf die pathologisch-histologische Technik ist nicht eingegangen worden. Hierfür gibt es ausgezeichnete Spezialwerke und auch kurze Anleitungen. Größter Wert ist auf die Abbildungen und auf die genaueste Beziehung des Textes zu diesen gelegt. Die Figuren sind alle nach ausgewählten Originalpräparaten von dem Universitätszeichner W. Freytag in Würzburg gezeichnet worden. Ihm sei für seine große Mühe und Sorgfalt herzlich gedankt. Dem Verleger, Herrn Lampe-Vischer, sei ganz besonderer Dank ausgesprochen für das unermüdliche Interesse, das er dem Buch entgegengebracht und für die glänzende Ausstattung, die er ihm trotz aller Not der Zeit gegeben hat. Meinen Herren Assistenten Dr. Groll und Dr. Feucht danke ich vielmals für die Durchsicht der Korrekturbogen und für die Herstellung des Sachregisters.

Bei der Darstellung habe ich nach Möglichkeit versucht, das Verständnis für die histologischen Bilder zu wecken und zu fördern. Deshalb ist, wo immer dieses Ziel es zu erfordern schien, über die Pathogenese und Ätiologie, sowie gelegentlich auch über die Symptomatologie der betreffenden Krankheiten ein Wort gesagt, und es ist der Beschreibung des mikroskopischen Bildes auch immer der makroskopische Befund gegenübergestellt. So soll jedesmal ein möglichst abgerundetes Bild der betreffenden Erkrankung zustande kommen, und es soll auf diese Weise klar werden, wieviel die pathologische Histologie beitragen kann zur Erklärung der grobsinnlich wahrnehmbaren Erscheinung, zur Lösung formal- und kausalgenetischer Fragen, zum Verständnis der funktionellen Störungen. Freilich konnten alle diese Hinweise nur in kurzen Andeutungen geschehen, und ich weiß selbst nur zu gut, wie weit ich hinter dem Ziel, das mir vorschwebte, zurückgeblieben bin.

Wenn ich das vorliegende Buch einen Unterrichtskurs der pathologischen Histologie nenne, so tue ich es einerseits, um ihm einen möglichst anspruchslosen Titel zu geben und um die freie Behandlung des Stoffes zu rechtfertigen, andererseits aber, um zum Ausdruck zu bringen, daß sich mir die vorliegende Form der Darstellung im Laufe einer 25jährigen Tätigkeit in pathologisch-histologischen Unterrichtskursen als zweckentsprechend und brauchbar ergeben hat. Zugleich will ich aber auch einen Dank zum Ausdruck bringen für jenen Mann, der mich in die pathologische Histologie eingeführt hat und von dem ich die nachhaltigsten Anregungen auch in bezug auf den pathologisch-histologischen Unterricht empfing — an Georg Eduard von Rindfleisch. Seinem Andenken sei dieses Buch gewidmet.

München, den 1. März 1921.

Max Borst.

Inhaltsverzeichnis.

Nr. 18, 22.

Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

naten ein. Der Exitus erfolgte meist durch Sepsis. Die Tiere zeigten eine herabgesetzte Widerstandsfähigkeit gegen Infekte, Neigung zu Ekzemen, Gewebsnekrosen und Konjunktivitis. Hieraus konnte der Schluß gezogen werden, daß das Zurückbleiben im Wachstum bzw. der Tod der wachsenden Ratten auf den Mangel an Cholesterin zurückzuführen ist und daß das Cholesterin ein lebenswichtiger Stoff ist, der im Organismus nicht synthetisch aufgebaut werden kann. Dies setzt natürlich voraus, daß im Milchfett nicht noch andere Stoffe vorhanden sind, deren Fehlen das Leben gefährdet.

Um die Frage zu entscheiden, ob lediglich der Cholesterinmangel die Todesursache bei den wachsenden Ratten Reitzensteins war, haben wir die Versuche nochmals aufgenommen und dem Brei aus käuflichem Magermilchpulver, Stärke und Wasser noch Cholesterin teils in freier Form, teils als Cholesterinölsäureester zugefügt. Wenn der Mangel an Cholesterin die Ursache der insuffizienten Ernährung war, mußten jetzt die Tiere am Leben bleiben.

Die Versuche lehrten aber, daß das Cholesterin nicht nur nicht lebenserhaltend gewirkt hat, sondern daß die Tiere sogar etwas früher starben, als jene mit Magermilchstärkebrei ohne Zusatz[1]). Es müssen also in dem Milchfett außer dem Cholesterin noch andere lebenswichtige Stoffe enthalten sein. Zunächst wird man bei der Eruierung der in Frage kommenden Fettbestandteile an das »Unverseifbare« zu denken haben. Wenn man nach E. Salkowski[2]) Fett mit Kalilauge verseift und die Seifenlösung mit Äther oder Petroläther extrahiert, so hinterbleibt nach dem Verdampfen des Extraktionsmittels ein Rückstand, der zur Befreiung von der Seife mit trockenem Äther oder Petroläther umgelöst wird. Der dann verbleibende Rückstand besteht aus dem Unverseifbaren, das der Analyse zufolge nicht nur aus Cholesterin, sondern noch aus einer Begleitsubstanz unbekannter Natur und häufig Resten eines gelben Farbstoffs besteht. Die Begleitsubstanz wurde bis jetzt in allen Fetten nachgewiesen. Häufig ist sie dem Gewichte nach in größerer Menge als das Cholesterin vorhanden. Solange nicht das Gegenteil bewiesen ist, wird man allen diesen Bestandteilen eine biologische Bedeutung beimessen müssen[3]).

1) Zu demselben Ergebnis kamen bei etwas anderer Versuchsanordnung auch amerikanische Forscher sowie Aron und Mitarbeiter. Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 92, S. 211; 1921, Bd. 115, S. 188.

2) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1908, Bd. 57, S. 515.

3) Nach Rosenbaum (Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 109, S. 277 und Berliner klin. Wschr. 1921, S. 1299) läßt sich aus dem Gehalt an Cholesterin der Fette

Besonders bei der Frage nach dem Wesen des fettlöslichen, wachstumfördernden, antirachitischen Faktors *A*[1]) der Amerikaner wird man zunächst an diese Stoffe denken, wodurch jedoch nicht gesagt sein soll, daß im Fett nicht noch andere Substanzen enthalten sein könnten, die sich bisher dem Nachweis entzogen haben.

Manche Eigenschaften des Unverseifbaren stimmen mit jenen des fettlöslichen Faktors *A* überein. So erwähnen McCallum und Davis[2]), daß der Bestandteil *A* nach der Verseifung des Butterfettes und Schütteln mit Olivenöl in dieses übergeführt werden kann.

Osborne und Mendel[3]) bemerken, daß er stundenlang gegen einen Wasserdampfstrom beständig ist und Hopkins[4]) bespricht die Resistenz gegen eine Hitze von 120°. Weiter soll er bei der Kristallisation des Butterfettes in den nicht erstarrenden Anteil übergehen.

Nach den Angaben McCallums und Davis' muß man annehmen, daß das Unverseifbare ein Bestandteil des Faktors *A* ist; aus diesem Grunde — trotz der eigenen Versuchsergebnisse und der Beweisführung von Aron[5]), Robertson[6]) usw., wonach das Cholesterin für sich allein eine insuffiziente Nahrung nicht vollwertig machen kann — halten wir an der früher geäußerten Meinung[7]) fest, daß das Chole-

---

kein Rückschluß auf die biologische Wertigkeit ziehen. Ohne zu dieser Frage definitiv Stellung nehmen zu wollen, sei erwähnt, daß Rosenbaum den Cholesteringehalt des Milchfettes viel zu niedrig findet und sich einer Kristallisationsmethode bedient, die wohl zum qualitativen Nachweis einzelner Substanzen, nicht aber zu einer qantitativen Bestimmung bzw. Beweisführung dienen kann (vgl. dazu Zeitschr. f. Kinderheilkde. 1921, Bd. 27, S. 288). Auch die Angabe, daß der Lebertran keine Begleitsubstanz enthalten soll, können wir nicht bestätigen, obwohl zuzugeben ist, daß der Betrag im Verhältnis zur Menge des Cholesterins geringer ist als bei anderen Fetten. Herr cand. chem. Prell hat in einem Medizinallebertran nach Umlösung des Unverseifbaren aus Petroläther folgende Werte ermittelt: Gesamtunverseifbares 0,6654%, Cholesteringehalt (nach Windaus 0,4440%, Begleitsubstanz (aus der Differenz berechnet) 0,2214%.

1) Literatur bei Fr. Hofmeister, Ergebnisse der Physiol. 1918, Bd. 16, S. 510. — Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chemie, 4. Aufl., 1921, 2. Teil, S. 451. — W. Stepp, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1921, Bd. 18, Nr. 4 u. 5.

2) McCallum und Davis, Journ. of biol. chem. 1914, Bd. 19, S. 245.

3) Osborne und Mendel, Ebenda 1915, Bd. 20, S. 379.

4) I. G. Hopkins, Biochem. Journ. 1920, Bd. 14, S. 725. Zit. nach Fr. Hofmeister, a. a. O. Leider war uns die amerikanische Literatur nicht im Originale zugänglich.

5) H. Aron, Bioch. Ztschr. 1918, Bd. 92, S. 211. — H. Aron und Gralka, Ebenda 1921, Bd. 115, S. 188.

6) Robertson, Journ. of biol. chem. 1920, Bd. 27, S. 293.

7) Beck und Wacker, Berliner klin. Wochenschr. 1921, Nr. 18, S. 453 und Zeitschr. f. Kinderheilkde. 1921, Bd. 29, S. 331.

sterin neben anderen nicht genauer bekannten Stoffen, gemäß dem Liebigschen Gesetz des Minimums, eine wichtige Rolle spielt. Das reichliche Vorkommen desselben, sowie der gelben Begleitsubstanz im Eidotter sowohl wie in der Kolostralmilch weist darauf hin, daß die Mutter dem Nachkömmling einen Vorrat mit auf den Lebensweg gibt. Wenn man erst diese Begleitstoffe isoliert haben wird und sie zusammen mit dem Cholesterin der fettarmen Nahrung zusetzen kann, wird man die Verhältnisse aufzuklären imstande sein.

Bezüglich des Lipochroms sind verschiedene Meinungen geäußert worden. Während Drumond und Coward[1]) dem gelben Farbstoff keine Bedeutung zuerkennen, kommen Steenbock und Groß[2]) zu gegenteiligen Resultaten. Erich Müller[3]) wiederum betont den anregenden Einfluß des Aronschen Mohrrübenextraktes und glaubt die wirksamen Stoffe in den gefärbten Pyrrolderivaten, wie Xanthophyllen und Carotinoiden, suchen zu müssen. Aus allem diesem ist ersichtlich, daß es sich um verschiedene Ergänzungsstoffe handeln wird.

Wie weit übrigens die Anschauungen in dieser Richtung und insbesondere über die wirksamen Bestandteile des Lebertrans noch auseinandergehen, ist daraus zu ersehen, daß Stöltzner[4]) die Erfolge der Lebertrantherapie auf den Gehalt an Oxysäuren zurückführt.

Experimenteller Teil.

Die Fütterungsversuche an Ratten haben zu folgenden Ergebnissen geführt:

1. Die mit Magermilchstärkebrei genährten Tiere blieben im Wachstum zurück und starben um so früher, je jünger sie bei Beginn des Versuches waren; fast ausgewachsene Tiere widerstanden dieser Fütterung länger als ein halbes Jahr. Die mit Vollmilchstärkebrei gefütterten Kontrolltiere blieben am Leben und nahmen dauernd an Gewicht zu.

2. Die Magermilchstärkebreitiere waren zum Schluß ganz abgemagert und zeigten keinerlei Fettdepot.

3. Die mit Magermilchstärkebrei unter Cholesterinzusatz gefütterten Ratten starben gleichfalls unter Abmagerung, aber früher als die mit gleicher Nahrung ohne Zusatz von Cholesterin.

4. Die mit Magermilchstärkebrei gefütterten grauschwarzen Ratten zeigten bei längerer Versuchsdauer (fünf und mehr Monate) einen Um-

1) Drumond und Coward, Biochem. Journ. 1920, Bd. 14, S. 668.
2) Steenbock und Groß, Journ. of bioch. chem. 1920, Bd. 41, S. 149.
3) Erich Müller, Med. Klinik 1920, Bd. 16, S. 1025.
4) Stöltzner, Münchner med. Wschr. 1921, Bd. 61, S. 272.

schlag des Kolorits in Braun, bei darauffolgender normaler Ernährung ging die Farbe allmählich wieder in die ursprüngliche über.

5. Der Gang der Magermilchtiere war gegenüber dem der Kontrolltiere eigenartig steif, spastisch. Die Brustwirbelsäule war dabei kyphotisch nach oben gebogen und wurde steifgehalten. Nach dem Tode blieb die Kyphose bestehen. Die Sektion ergab für die Gangstörung und die kyphotische Krümmung der Wirbelsäule weder an Muskulatur noch an Knochen und Nervensystem makroskopisch anatomisch faßbare Grundlagen. Das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung steht noch aus.

6. Bei den Versuchen zeigten viele Versuchstiere, die mit Magermilchstärkebrei mit und ohne Cholesterinzusatz gefüttert waren, bei der Sektion im Magen und Darm Gasbildung, die um so stärker war, je länger der Versuch gedauert hatte. Bei den mit Vollmilchstärkebrei mit und ohne Zusatz von Cholesterin ernährten Tieren fehlte diese, bzw. war nur in Spuren vorhanden.

7. Hinsichtlich der täglich aufgenommenen Nahrung (berechnet in Kalorien pro Gramm Körpergewicht) ergaben sich keine wesentlichen regelmäßigen Unterschiede.

8. Die Magermilchtiere zeigten sich gegen Erkrankungen weniger widerstandfähig als die Vollmichtiere.

9. Cholesterinzusatz zum Vollmilchbrei bei den jungen Kontrollratten verursachte keine Förderung des Wachstums.

Ad 1. Die mit Magermilchstärkebrei genährten Tiere blieben im Wachstum zurück und starben um so früher, je jünger sie bei Versuchsbeginn waren; fast ausgewachsene Tiere widerstanden dieser Fütterung länger als ein halbes Jahr. Die mit Vollmilchstärkebrei gefütterten Kontrollratten blieben am Leben und nahmen dauernd an Gewicht zu.

In Übereinstimmung mit Reitzenstein haben wir gefunden, daß recht junge, etwa 2—3 Wochen alte Ratten im Anfangsgewicht von 25—50 g schon nach 2—3 monatiger Fütterung mit einem Brei, hergestellt aus Trockenmagermilch, Stärke und Wasser, mit absoluter Sicherheit sterben. Sie zeigen zuerst eine rasche Gewichtszunahme, die nach kurzer Zeit zum Stillstand kommt und schließlich erfolgt die Abnahme und der Exitus. Im Wachstum bleiben sie gegenüber den Kontrolltieren zurück. (Vgl. Röntgenaufnahme: Länge der Wirbelsäule des oberen Tieres = 9,0 cm [Magermilchtier der Versuchsreihe V]; Länge der Wirbelsäule des unteren Tieres = 12 cm [Vollmilchtier der Versuchsreihe V]; Länge des 1. Lumbalwirbels 3,0 bzw. 4,0 mm. Beide Tiere desselben Wurfes wurden gleichzeitig photo-

graphiert.) Wählt man etwas ältere Tiere (6—8 Wochen alt), so zieht sich der Versuch über 5 Monate hin. Einzelne Tiere starben bereits etwas früher — dann ergab die Sektion einen pathologischen Befund —, andere lebten noch bei Abbruch des Versuches nach 7 Monaten ohne Anzeichen eines bevorstehenden Todes. Sie blieben aber im Gewicht hinter den Vollmilchtieren zurück. Diese überlebten alle Magermilchtiere und erwiesen sich als fortpflanzungstüchtig, waren also auch funktionell nicht geschädigt.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu jenen Stepps[1]), der aus seinen Versuchen schließt, daß das Butterfett keine oder nur äußerst geringe Mengen lebenswichtiger Stoffe enthält, während ein Extrakt aus Trockenmagermilch als Zusatz zur lipoidfreien Grundnahrung lebenserhaltend wirkt. Danach müßte also Magermilch für die Säuglingsernährung ebenso zweckmäßig oder noch besser sein als Vollmilch. Diese Divergenz der Resultate ist vielleicht darin zu suchen, daß die Grundnahrung Stepps durch die lange Extraktion doch Not gelitten hat und daß der Magermilchextrakt im Verhältnis zur Fettmenge mehr Unverseifbares enthält als der Vollmilchextrakt. Weiter hat Stepp gemäß Tabelle 18 zu seinen Versuchen — aus den Anfangsgewichten zu schließen — ausgewachsene oder ältere Mäuse verwendet, während wir junge Ratten direkt nach Beendigung der Laktation benützten.

Die Versuche lehren also in Übereinstimmung mit jenen Arons[2]), daß die Nahrungsfette nicht ohne weiteres durch kalorisch gleichwertige Kohlehydrate ersetzt werden können.

Die Minderwertigkeit der Magermilch ist insofern von Bedeutung, als unsere Landwirte behufs Butterbereitung ihre Vollmilch an Molkereien abliefern und die ausfallende Magermilch zurücknehmen. Wenn diese im Haushalt Verwendung findet, so bedeutet dies eine Gefahr für die Volksernährung, und wenn sie für junge Tiere gebraucht wird, können diese im Wachstum zurückbleiben. Ähnliche Beobachtungen wurden in der Landwirtschaft wohl schon gemacht, denn der Magermilch werden vor Verfütterung an Kälber Fettsurrogate zugefügt, besonders in der ersten Zeit der Entwöhnung von der Muttermilch[3]).

---

1) W. Stepp, Med. Klinik 1921, Bd. 17, Nr. 10; Ztschr. f. Biol. 1911, Bd. 57, S. 165.

2) H. Aron, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 21; Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 92, S. 211; 1921, Bd. 115, S. 188.

3) Mitgeteilt von Prof. Dr. H. Puchner, Landw. Hochschule, Weihenstephan.

Ad 2. Bei Verfütterung von Magermilchstärkebrei waren die Tiere zum Schluß ganz abgemagert und zeigten keinerlei Fettdepot[1]).

Die technisch nach dem Zerstäubungsverfahren von Krause hergestellte Trockenmagermilch stellt insofern ein einwandfreies Nahrungsmittel dar, als sicherlich alle Eiweißkörper und Salze in ihr vorhanden sind, die der wachsende Organismus braucht. In der Kälte lassen sich, selbst nach vorhergehendem Trocknen, nur 0,1 % ätherlösliche Substanzen, beim mehrmaligen Auskochen mit Äther unter Zusatz von etwas absolutem Alkohol 0,6 % extrahieren. Das Produkt ist also gegenüber der Trockenvollmilch, die 27 % Ätherlösliches enthält, nahezu fettfrei.

Da als sichergestellt gilt, daß der Organismus aus Kohlehydraten Fett aufzubauen vermag, fragt es sich, worin die Ursache liegt, daß aus den den Versuchstieren reichlich zur Verfügung stehenden Kohlehydraten kein Fett gebildet wurde. Man könnte die Versuche dahin deuten, daß dem Unverseifbaren, d. h. der Begleitsubstanz im Verein mit Cholesterin oder Substanzen unbekannter Natur (Faktor *A*), die biologische Bedeutung zukommt, den Auf- und Abbau der Fette aus Kohlehydraten zu vermitteln[2]).

Ad 3. Die mit Magermilchstärkebrei unter Cholesterinzusatz gefütterten Ratten starben gleichfalls unter Abmagerung, aber früher als die mit gleicher Nahrung, ohne Zusatz von Cholesterin.

Wie schon eingangs erwähnt, deutet das Unvermögen des Cholesterins, die Tiere am Leben zu erhalten, an, daß noch andere Substanzen von lebenswichtiger Bedeutung im Milchfett sein müssen. Einigermaßen überraschend ist das eigenartige Verhalten des Cholesterins beim Zusatz zur fettfreien Nahrung. In diesem Falle verursacht das Cholesterin einen früheren Tod, während aus der Rolle des Cholesterins als Antagonist des Lecithins gerade das Gegenteil zu erwarten wäre. Es sei nur an die Schutzwirkung gegen die Hämolyse durch Saponine und Kobragift erinnert und ferner an die Eigenschaft, Wurstgift zu neutralisieren und Tuberkulin abzu-

1) Mary Davis und Julia Outhouse, Am. Journ. of dis. of children Bd. 21, S. 307/11.

2) Hueck und Wacker, Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 100, S. 84. — Osborne und Mendel, Journ. of biol. Chem. 1920, Bd. 45, S. 145. — Wir verwandten zur Breibereitung auf 8,7 g Magermilchpulver 12 g Stärke. Bei einem Fettgehalt des Vollmilchpulvers von 27,5 % berechnet sich daraus ein Kohlehydratüberschuß von 18,5 Kalorien auf die angegebene Quantität. Reitzenstein nahm auf 100 ccm Magermilch 12 g Stärke und 10 g Zucker. Bei einem Fettgehalt der Vollmilch von 3,6 % hatte er also einen Kohlehydratüberschuß von annähernd 56 Kalorien.

schwächen[1]). Selbstverständlich kann die durch die Cholesteatose herbeigeführte Degeneration der Gefäße nicht als schädliche Wirkung im Sinne einer Vergiftung aufgefaßt werden, da es sich in diesem Falle nur um eine Störung des Stoffaustausches in den Zellen durch die eingelagerten Cholesterinester handeln kann. Es ist auch keineswegs anzunehmen, daß im vorliegenden Falle eine reine Giftwirkung des Cholesterins an sich vorliegt. Es wäre aber denkbar, daß noch ein anderer Stoff fehlt, der in Verbindung mit dem Cholesterin die Harmonie der chemischen Vorgänge herstellt, während das Cholesterin allein den Verlauf solcher Prozesse stört. Dafür spricht, daß der Cholesterinzusatz zum Vollmilchstärkebrei, in dem diese Stoffe wohl noch vorhanden sind, ohne jede sichtbare schädliche Einwirkung bleibt. Der hier vorliegende Widerspruch in dem Verhalten des Cholesterins harrt also noch der Aufklärung.

Um die Ungiftigkeit des Cholesterins und seines Ölsäureesters zu beweisen, haben Beck und Wacker die genannten Substanzen in kolloider Form intravenös in den Kaninchenorganismus in großer Menge eingeführt (79 Injektionen während 112 Tagen mit insgesamt 3,4 g freiem und 2,4 g Ölsäurecholesterinester), ohne eine Störung wahrgenommen zu haben[2]).

Ad 4. Die mit Magermilchstärkebrei gefütterten grauschwarzen Ratten zeigten bei längerer Versuchsdauer einen Umschlag der Farbe des Felles in Braun, im Gegensatz zu den Vollmilchtieren. Bei normaler Ernährung ging die Farbe allmählich wieder in das ursprüngliche Grauschwarz zurück.

Die Abhängigkeit der Farbe von der Art der Ernährung tritt am augenscheinlichsten bei manchen Insekten hervor. Die Seidenraupe gedeiht nur auf den Maulbeerblättern, und sehr schlecht auf den Blättern der in dieselbe Klasse gehörigen Schwarzwurzel, der Wolfsmilchschwärmer nur auf einer Euphorbiaart und der Pappelschwärmer nur auf der Pappel. Wenn es überhaupt gelang, die Raupen an andere Futterpflanzen zu gewöhnen, so zeigten die Schmetterlinge Abweichungen in der Farbe und in der Form der

---

1) Literatur s. bei Reitzenstein, Inaug.-Diss., München 1920.

2) Unveröffentlichter Versuch. In einem Falle ist es bei einem graviden Kaninchen einige Stunden nach der Einspritzung zu einem Abort gekommen; desgleichen bei einem Meerschweinchen nach Cholesterinfütterung. Mit Rücksicht auf die während der Schwangerschaft bestehende Cholesterinplasmie und die Angaben Hofbauers (Berl. klin. Wschr. 1908, Nr. 47) über Abortwirkung haben wir eine Versuchsreihe durchgeführt, ohne uns überzeugen zu können, daß es sich hier um eine spezifische Cholesterinwirkung handelt.

Flügel[1]). In Tierzüchterkreisen ist bekannt, daß die grellen Flecken von Fleckvieh verblassen, wenn die Tiere unter andere Futterverhältnisse gebracht werden. Auch wird behauptet, daß gelbe Kanarienvögel durch Verfütterung von Pfeffer rot gemacht werden können.

Man hat angenommen, daß sich die Farbstoffe der Haare und der Haut aus Tyrosin, Tryptophan und Adrenalin unter dem Einfluß von Fermenten wie Phenolasen und Tyrosinasen bilden, und daß das Licht die Fermente und damit die Nuance des gebildeten Farbstoffes beeinflußt[2]). Sichere Beweise für die Entstehungsart der Farbe hat man jedoch nicht. Es ist also doch möglich, daß auch andere Stoffe als Eiweißprodukte bei der Farbstoffbildung beteiligt sind; in unserem Falle käme das Fett und die in ihm gelösten Stoffe in Frage.

Die Umwandlung des Kolorits des Felles beanspruchte bei unseren Versuchsratten 5—6 Monate, war also nur bei ziemlich ausgewachsenen Tieren bei Magermilchstärkebreinahrung zu beobachten. Da die jungen Tiere schon nach 2—3 Monaten eingingen, zeigte sich bei ihnen die beginnende Braunfärbung nur an den Haarspitzen.

Wurde dem Magermilchstärkebrei Cholesterin zugesetzt, so behielt das Fell etwas mehr Glanz, und die Braunfärbung wurde nicht so intensiv. Es ist also sehr wohl möglich, daß der Farbumschlag auf den Entzug des Cholesterins und seiner Begleitsubstanzen zurückzuführen ist, denn es ist ja auch bekannt, daß Cholesterinester und Oxycholesterin in den fettigen Sekreten der Haut und im Wollfett eine Rolle spielen.

Die mit Vollmilchstärkebrei gefütterten Kontrolltiere behielten ihre grauschwarze Farbe bei, und die braun gewordenen Tiere wurden bei normaler Ernährung mit Hafer und Speiseabfällen wieder allmählich schwarzgrau.

Ad 5. Der Gang der Magermilchtiere war gegenüber dem der Kontrolltiere eigenartig steif, spastisch. Die Brustwirbelsäule war dabei kyphotisch nach oben gebogen und wurde steif gehalten. Nach dem Tode blieb die Kyphose bestehen. Die Sektion ergab für die Gangstörung und die kyphotische Krümmung der Wirbelsäule weder an der Muskulatur noch am Knochen- und Nervensystem makroskopisch anatomisch faßbare Grundlagen. Das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung steht noch aus. (Hierzu Lichtbilder und Röntgenaufnahmen in der Dissertation Niemes.)

---

1) Abderhalten, Lehrb. d. physiol. Chemie, 4. Aufl., Bd. 2, S. 410 und 456.

2) H. Przibram und L. Brecher, Arch. f. Entw.-Mechanik 1919, Bd. 45, S. 83 u. 201.

Es scheint kein Zweifel, daß es sich bei den Rückgratsverkrümmungen um ähnliche Erscheinungen handelt, über die die englischen und amerikanischen Autoren[1]) berichten und die sie als künstliche Rachitis ansehen. Sie nehmen an, daß das Fehlen des fettlöslichen Faktors *A* der Nahrung die unmittelbare Ursache der Rachitis ist.

Dagegen warnen C. T. Noeggerath u. a.[2]) eindringlichst davor, jetzt alle unsere bisherigen Anschauungen über die Entstehung der echten Rachitis über Bord zu werfen und in dem fettlöslichen Faktor *A* die einzige Ursache dieser Erkrankung zu suchen.

Ad 6. Es zeigten viele Versuchstiere, die mit Magermilchstärkebrei mit und ohne Cholesterinzusatz gefüttert waren, bei der Sektion im Magen und Darm Gasbildung, die um so stärker war, je länger der Versuch gedauert hatte. Bei den mit Vollmilchstärkebrei mit und ohne Zusatz von Cholesterin ernährten Tieren fehlte diese oder war sie nur in Spuren vorhanden.

Da die Sektion in den meisten Fällen in unmittelbarem Anschluß an den Tod erfolgte, kann es sich nicht um postmortale Fäulnisgase handeln. Es ist also anzunehmen, daß die Gasbildung auf der Gärung der Kohlehydrate beruht, und daß das Fett und seine Begleitsubstanzen hemmend wirken. Da in vielen Fällen keine Gasbildung beobachtet wurde, müssen wir annehmen, daß die Todesursache, selbst wenn kein anderer pathologischer Befund vorlag, nicht in Gärungsvorgängen im Darm zu suchen ist.

Ad 7. Hinsichtlich der täglich aufgenommenen Nahrung (berechnet in Kalorien pro 1 g Körpergewicht) ergaben sich keine wesentlichen regelmäßigen Unterschiede.

Mit Rücksicht auf die von E. Salkowski[3]) gegenüber den Aronschen Fütterungsversuchen geäußerten Bedenken, ob die Tiere die ihnen dargebotene Nahrung auch in der zu ihrer Ernährung ausreichenden Menge aufgenommen haben, fügten wir Kurven und Tabellen bei, aus denen ersichtlich ist, daß in vielen Fällen bei den Versuchstieren bis zum Schluß nahezu dieselbe Kalorienmenge auf-

---

1) M. Mellanby, The Lancet 1918, Bd. 9, S. 12; Proc. of the royal soc. of med. 1920, Bd. 13. — L. S. Fridericia, Zentralbl. f. Kinderheilkde. 1921, Bd. 10, S. 170. — McCallum, Simmonds, Parson, Shipley und Park, Journ. of biol. chem. 1921, Bd. 45, S. 333 u. 343.

2) C. T. Noeggerath, Die Rachitis und ihre heutige innere Behandlung. Jena 1920, Verl. Fischer. — Klotz, Berl. klin. Wschr. 1921, Bd. 19, S. 435. — L. Findlay, Arch. of pediatr. 1921, Bd. 38, S. 151; Zentralbl. f. Kinderheilkde. 1921, Bd. 11, S. 131.

3) E. Salkowski, Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 94, S. 203.

genommen wurde wie bei den Kontrolltieren. (Siehe z. B. Serie V, Abt. A—D.)

Ad 8. Die Magermilchtiere zeigten sich gegen Erkrankungen weniger widerstandsfähig als die Vollmilchtiere.

Mit Ausnahme von zwei Tieren (I C 9 Pneumonie, VI C 5 multiple Abszesse) wurden bei den Vollmilchtieren keine Krankheitserscheinungen beobachtet. Dagegen neigten die Magermilchtiere besonders stark zu Augenlidentzündungen und Pneumonien. Eine Stallinfektion darf dabei als ausgeschlossen betrachtet werden, da nicht immer alle Tiere einer Abteilung daran erkrankten und auch die Vollmilchtiere freiblieben, obwohl sie nicht so scharf von den übrigen getrennt waren.

Ad 9. Cholesterinzusatz zum Vollmilchbrei der jungen Kontrollratten verursachte keine Förderung des Wachstums bzw. der Gewichtszunahme.

Wie Reitzenstein bei seinen Versuchen, so wählten auch wir als Grundlage für die Nahrung der Versuchstiere Milch und Stärke.

Ohne chemische Eingriffe und dadurch bedingte Veränderungen kann der Milch durch Zentrifugieren das Fett und somit auch das Cholesterin entzogen und in der Magermilch ein Produkt erhalten werden, das ziemlich frei von beiden ist. Um größere Schwankungen in dem Gehalt der Milch zu vermeiden und auch für die verschiedenen Versuchsreihen stets das gleiche Material zu besitzen, verwendeten wir Voll- und Magermilchpulver des Milchwerkes G. m. b. H. in Schlachters bei Lindau i. B., die nach dem Zerstäubungsverfahren von Krause hergestellt werden und deren Durchschnittsanalysen uns in liebenswürdiger Weise von der Fabrikleitung zur Verfügung gestellt wurden:

	Vollmilchpulver in %	Magermilchpulver in %
Wasser	4,5	5,0
Trockensubstanz	95,5	95,0

Die Trockensubstanz besteht aus:

	Vollmilchpulver in %	Magermilchpulver in %
Fett	27,5	0,55
Gesamteiweiß	24,0	39,45
Milchzucker	38,0	47,50
Salze	6,0	7,50

Zur Feststellung des Cholesteringehaltes wurden Proben des benutzten Milchpulvers wiederholt mit Äther extrahiert, teils im Soxhletapparat, teils durch Ausschütteln in der Kälte und in der Wärme. Dabei ergab sich im Durchschnitt ein Gehalt des

Vollmilchpulvers	an Fett	25,77 %	an Cholesterin	0,088 %
Magermilchpulvers	» »	0,49 %,	» »	0,007 %.

Das Cholesterin wurde nach der Verseifung des Fettes und Extraktion mit Äther nach der Methode von Windaus quantitativ bestimmt. Es betrug also in der Magermilch nur den 12,6. Teil des in dem Vollmilchpulver enthaltenen Cholesterins.

Wacker und Beck[1]) fanden in frischer Kuhvollmilch im Durchschnitt 3,65 % Fett und 0,1258 % Cholesterin. J. Stern[2]) in frischer Morgenkuhmilch 3,12 % Fett, in Abendkuhmilch 3,23 % Fett.

Die Milch für unsere Versuche wurde so hergestellt, daß 13,6 g Vollmilchpulver bzw. 8,7 g Magermilchpulver in je 100 ccm Wasser gelöst wurden. Die so gewonnene Milch war vollkommen einwandfrei, stets frisch und unterschied sich von der natürlichen in keiner Weise.

Unter Zusatz von gewöhnlicher, im Handel zu beziehender Stärke (verwendet wurde kurze Zeit Reis- und Maisstärke, dann aber vorwiegend Kartoffelstärke der Stärkezuckerfabrik Aktiengesellschaft, vormals C. A. Koehlmann & Co., Frankfurt a. d. Oder), und zwar auf 100 ccm Milch 12 g Stärke, wurde ein Brei hergestellt und bis zur Verkleisterung der Stärke erhitzt. Dem Brei der Versuchsabteilung B — Magermilchstärkebrei + Cholesterin — und der Versuchsabteilung D — Vollmilchstärkebrei + Cholesterin — wurde dann ungefähr soviel Cholesterin in Form von Cholesterinsäureester oder freiem Cholesterin zugesetzt, als der Magermilch Cholesterin entzogen war.

Zur Vermeidung einer Anämie[3]) wurde von Zeit zu Zeit eine Lösung von kolloidem Eisenoxyd zugesetzt. (Von der käuflichen kolloiden Eisenoxydlösung wurden 3 Tropfen in 400 ccm Wasser gelöst und 1 ccm dieser Lösung zu 150 ccm Milch zugegeben.)

Ebenso wurde in Ergänzung der Milchsalze noch $CaHPO_4$ zugegeben. Dabei konnten wir in Übereinstimmung mit Reitzenstein in einzelnen Fällen eine Veränderung der Farbe der Fäzes beobachten:

---

1) Wacker und Beck, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Bd. 18, S. 457.

2) J. Stern, Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel 1920, Bd. 40, Heft 7/8, S. 204, 205.

3) Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chemie 4. Aufl. 1921, Bd. 2, S. 32.

Die Fäzes wurden dunkler, und zwar die der Tiere in Abteilung A am nächsten Tage, in Abteilung B, C und D nach 2—3 Tagen. Bei den letzten Versuchen trat diese Farbänderung nicht auf.

Der Brei wurde täglich frisch hergestellt und den Tieren stets im Überfluß gereicht. Zur Feststellung der täglich aufgenommenen Nahrungsmengen wurde der vorgesetzte Brei und der verbliebene Rest täglich abgewogen und aus der so ermittelten Menge der Kaloriengehalt der aufgenommenen Nahrung in folgender Weise berechnet:

Den Tieren der Abteilung A Serie I wurde am 24. XI. 1920 ein Brei gegeben aus 200 ccm Magermilch und 24 g Stärke. In der Milch sind: gelöst 17,4 g Magermilchpulver, das sind nach der Durchschnittsanalyse 6,8643 g Eiweiß, 0,6957 g Fett und 8,265 g Kohlehydrate. Berechnet man daraus durch Multiplikation mit den Standartzahlen von Rubner: 1 g Fett entspricht 9,3 Kalorien, 1 g Kohlehydrat und 1 g Eiweiß je 4,1 Kalorien, den Kalorienwert der Milch, so ergibt sich dieser zu

$$28{,}1436 + 0{,}8900 + 33{,}8865 = 62{,}9201 \text{ Kalorien.}$$

Die zugesetzte Stärke entspricht $24 \times 4{,}1 = 98{,}4$ Kalorien. Der Brei hatte also einen Gehalt von 161,3201 Kalorien.

Der vorgesetzte Brei wog 235 g, Rest blieben 51 g, gefressen wurden also 184 g.

Es entsprechen:

$$235 \text{ g Brei } 161{,}3201 \text{ Kalorien,}$$
$$184 \text{ g } \text{»} \quad \frac{161{,}3201 \times 184}{235} = 126{,}3102 \text{ Kalorien.}$$

Das zuletzt festgestellte Gesamtgewicht der drei Tiere betrug am 21. XI. 1920 = 387,7 g. Auf 1 g Körpergewicht trafen also 126,3102 : 387,7 = 0,3258 Kalorien.

Da es sich hier nur um vergleichsweise Feststellung der von den einzelnen Abteilungen aufgenommenen Nahrung handelte, konnten wir das letzte Gewicht der Tiere für die Zeit bis zur nächsten Wägung der Berechnung zugrunde legen, ohne die inzwischen eingetretene Gewichtsschwankung besonders zu berücksichtigen. Aus dem gleichen Grunde konnten wir auch vernachlässigen, daß die einzelnen Tiere der betreffenden Abteilung wohl nicht stets gleichviel Nahrung aufnahmen.

Als Versuchstiere wurden grauschwarze Ratten gewählt, und zwar in Versuchsreihe I und II aus je zwei gleich alten Würfen, in Versuchsreihe III mit VI solche des je gleichen Wurfes.

Während des Versuches wurden die Tiere wöchentlich zweimal gewogen. Die prozentuale Gewichtszunahme wurde stets aus der Zunahme der mittleren Gewichte, bezogen auf das mittlere Anfangsgewicht, berechnet.

Die Tiere wurden in Blechkäfigen gehalten. Als Streu diente bei einigen Versuchsreihen kurze Zeit Torfmull, dann durchwegs Zeitungspapier. Als Ergänzungsnährstoff stand also auch noch Zellulose zur Verfügung, der bei der kalorischen Berechnung unberücksichtigt blieb.

Um die Tiere möglichst frei von Ungeziefer zu halten, wurde die Streu täglich gewechselt und die Käfige öfters gründlich gereinigt.

Versuchsprotokolle[1]).

Allgemeine Versuchsanordnung.

A. 2—3 Ratten eines oder zweier (möglichst gleichaltriger) Würfe gefüttert mit Magermilchstärkebrei.
B. 2—3 Ratten eines oder zweier (möglichst gleichaltriger) Würfe gefüttert mit Magermilchstärkebrei und Cholesterin.
C. 2—3 Ratten eines oder zweier (möglichst gleichaltriger) Würfe gefüttert mit Vollmilchstärkebrei.
D. 2—3 Ratten eines oder zweier (möglichst gleichaltriger) Würfe gefüttert mit Vollmilchstärkebrei und Cholesterin.
E. 1 Ratte gefüttert mit gemischter Nahrung.

A—C oder E bilden eine Versuchsreihe oder Serie. Insgesamt wurden 6 Versuchsreihen durchgeführt.

Versuchsreihe I.

Die Versuchstiere entstammten zwei Würfen und waren zu Beginn des Versuches 8 Wochen alt, gesund und sehr lebhaft. Das Fell war dicht, weich und glänzend, die Farbe schwarzgrau. Die Augen standen vor.

Vorversuch.

Vom 15. mit 17. X. 1920 wurden die Tiere mit Mischfutter (Hafer, Speiseabfällen usw.) genährt. Am 18. und 19. X. 1920 erhielten sie Brei aus Vollmilch und Stärke.

Versuch.

Beginn am 20. X. 1920, abgebrochen am 26. IV. 1921. Die Tiere wurden durch Brennen an der Schwanzwurzel gezeichnet (ebenso geschah es bei den Tieren der anderen Versuchsreihen!) und so auf die einzelnen Abteilungen verteilt, daß in jeder Tiere aus beiden Würfen vertreten waren. Die Tiere der Abteilung A (Nr. 1—3) erhielten dann Magermilch-

1) In den folgenden Versuchsprotokollen zu Versuchsreihe I, II, III, IV und VI mußten wir die ausführlichen Tabellen und Kurven über Gewichtsablauf, täglich dargereichte und aufgenommene Nahrung, Zusätze usw. weglassen und uns auf die wesentlichsten Daten beschränken. Die Tabellen zu Versuchsreihe V wurden als Beispiel ganz aufgenommen. Bezüglich der übrigen Versuchsreihen verweisen wir auf die Dissertation Niemes, München 1921.

stärkebrei, die der Abteilung B (Nr. 4—6) Magermilchstärkebrei mit Cholesterinzusatz, die der Abteilung C (Nr. 7—9) Vollmilchstärkebrei. Die Nahrung wurde von den Tieren während der ganzen Versuchsdauer gern aufgenommen, eine Verweigerung wurde nie beobachtet. Zu Beginn des Versuches war die Nahrungsaufnahme am größten, nahm dann etwas ab, stieg in den letzten Wochen aber wieder an. Durchschnittlich wurden aufgenommen von den Tieren der Abteilung A 0,3533 Kalorien, der Abteilung B 0,3862 Kalorien, der Abteilung C 0,383 Kalorien pro 1 g Körpergewicht und Tag.

Gewichtsverlauf.

	Anfangsgewicht		Höchstgewicht			Endgewicht			Bemerkungen
	Datum	g	Datum	g	Zunahme in %	Datum	g	Zunahme in %	
Abt. A									
Nr. 1	15. X. 1920	96,0	26. XII. 1920	160,0	66,66	29. II. 1921	94,0	— 2,08	†
» 2		95,0	26 XII. 1920	129,2	36,00	29. IV. 1921	110,2	+ 16,00	getötet
» 3		92,0	15. XII. 1920	146,5	59,24	15. III. 1921	85,5	— 7,07	†
Abt. B									
Nr. 4	15. X. 1920	72,0	8. XII. 1920	122,7	70,42	4. IV. 1921	79,6	+ 10,56	†
» 5		70,0		109,2	56,00	26. I. 1921	72,0	+ 2,86	†
» 6		66,0		93,4	41,51	19. I. 1921	58,2	— 11,82	†
Abt. C									
Nr. 7	15. X. 1920	62,0	29. III. 1921	106,0	67,74	26. IV. 1921	97,8	+ 57,74	
» 8		69,0	16. IV. 1921	153,5	122,46		150,7	+ 118,41	
» 9		61,0	29. III. 1921	136,2	123,28		133,0	+ 118,08	getötet

Nach Abbruch des Versuches wurden Nr. 7 und 8 mit Mischfutter ernährt und nahmen weiterhin zu. Gleichzeitig wurden sie zu einem Bock der Versuchsreihe IV gegeben. Nr. 7 warf am 29. V. 1921 vier, Nr. 8 am 21. V. 1921 acht lebende, gut entwickelte Junge, die alle am Leben blieben, gut gediehen und sich selbst als fortpflanzungsfähig erwiesen.

Die Sektion der gestorbenen und getöteten Tiere ergab:

Bei den Tieren der Abteilung A.

Langhaariges, struppiges Fell, ohne Glanz, geringe oder keine Fettentwicklung, starke Gasbildung im Darm. Bei Nr. 1 und 3 einen pathologischen Lungenbefund und bei Nr. 3 eine abgekapselte Abszeßhöhle an der rechten Halsseite.

Bei den Tieren der Abteilung B.

Struppiges, schwach glänzendes Fell, starke Abmagerung, allgemeiner Fettschwund und starke Gasbildung im Darm. Bei Nr. 5 und 6 pathologischer Lungenbefund.

Bei dem Tier der Abteilung C (Nr. 9).

Glattes, glänzendes Fell, überall reichlich Fettgewebe, keine Gasbildung im Darm; pathologischer Befund.

In dem Verhalten der Tiere und in ihrem Äußeren machten sich folgende Veränderungen während der Versuchsdauer geltend:

Die Tiere der Abteilung C waren stets sehr lebhaft, ihr Fell weich, glatt und glänzend, dabei dicht, die Augen vorstehend, klar und glänzend. Krankheitserscheinungen wurden nicht beobachtet.

Die Tiere der Abteilung A und B wurden mit Fortschreiten des Versuches teilnahmsloser, träger, ihr Fell wurde lichter, struppig und bei den Tieren der Abteilung A glanzlos[1]). Die Augen sanken in die Orbita zurück und verloren den lebhaften Glanz. Für Krankheiten waren die Tiere, namentlich die der Abteilung B, empfänglicher, besonders für Blepharitis.

Am 27. II. 1921 wurde den Tieren aus einer Schwanzvene Blut entnommen.

Befund:

bei	Nr. 2	9 832 000	rote	Blutkörperchen	im	cmm
»	» 4	8 440 000	»	»	»	»
»	» 8	9 181 000	»	»	»	»
»	» 9	9 691 000	»	»	»	»

Versuchsreihe II.

Vorversuch.

15. mit 19. X. 1920.

Versuch.

Beginn am 20. X. 1920, abgebrochen am 26. IV. 1921.

Nachversuch.

Abgebrochen am 4. V. 1921.

Die Versuchstiere entstammten ebenfalls zwei Würfen und waren zu Beginn des Vorversuches 7 Wochen alt, gesund und lebhaft. Das Fell war dicht, dabei weich und glatt, etwas glänzend, die Farbe schwarzgrau.

Die Versuchsanordnung und Durchführung war die gleiche wie bei Versuchsreihe I.

Die Gewichtszunahme der Tiere der Abteilung B war bei dieser Versuchsreihe von Beginn an am größten. Sie erreichten zuerst ihr Höchstgewicht, dann folgte eine zunächst langsame, dann katastrophale Gewichtsabnahme bis zum Exitus. In zweiter Linie erreichten die Tiere der Abteilung A ihr Höchstgewicht und nahmen dann wieder ab, während die Tiere der Abteilung C fast stetig zunahmen.

Die Nahrungsaufnahme der Tiere betrug in Abteilung A durchschnittlich 0,3659 Kalorien, in Abteilung B 0,3759 Kalorien, in Abteilung C 0,4137 Kalorien pro 1 g Körpergewicht und Tag. Eine Verweigerung der

1) Die Farbe ging dabei vom Bauch und den Innenflächen der Beine aus in Dunkelrotbraun über.

Gewichtsverlauf.

	Anfangsgewicht		Höchstgewicht			Endgewicht bei Abbruch des Versuches			Endgewicht bei Abbruch des Nachversuches			Bemerkungen
	Datum	g	Datum	g	Zunahme in %	Datum	g	Zunahme in %	Datum	g	Zunahme in %	
Abt. A	1920					1921			1921			
Nr. 1	15. X.	82,0	23. I. 1921	163,5	99,4	26. IV.	152,1	85,49	—	—	—	getötet
» 2		99,0	26. XII. 1920	187,5	89,39	26. IV.	150,0	51,52	14. V.	171,7	73,43	bleibt am Leben
» 3		76,0	20. I. 1921	171,7	125,92	26. IV. 2. V.	116,6 104,4	53,42 37,87	—	—	—	†
Abt. B												
Nr. 4	15. X.	55,0	15. XII. 1920	151,2	174,91	5. IV.	90,6	64,74	—	—	—	†
» 5		60,0	26. XII. 1920	151,0	151,67		89,0	48,33	—	—	—	†
Abt. C												
Nr. 6	15. X.	65,0	12. IV. 1921	151,7	133,38	26. IV.	193,8	121,23	14. V.	185,0	184,62	—
» 7		53,0	16. IV. 1921	125,0	135,85		123,0	132,08	—	—	—	getötet

Nahrung wurde nicht beobachtet, wohl aber trat auch in diesem Versuche eine verminderte Nahrungsaufnahme nach den ersten Wochen auf, die dann wieder anstieg.

Die Veränderungen im Wesen und Äußeren der Tiere während des Versuches waren die gleichen wie bei den Tieren der Versuchsreihe I, nur noch ausgesprochener. Krankeitserscheinungen (Blepharitis) traten nur bei den Tieren der Abteilung B auf. Auffallend war bei diesen Tieren der katastrophale Gewichtssturz in den letzten Tagen und die Entwicklung einer starken Kyphose. Die Tiere waren zuletzt matt und unsicher auf den Beinen, hatten taumelnden Gang. Am Tage vor dem Exitus zeigten sie keine Freßlust mehr.

Während Nr. 3 nach Übergang zu Mischfutter sich nicht mehr erholte, blieb Nr. 2 am Leben. Die Veränderungen im Wesen und Aussehen gingen wesentlich bzw. vollständig zurück. Mitte Juli war das Tier wieder sehr lebhaft, das Fell dicht und zeigte wieder die ursprüngliche grauschwarze Farbe. Die Sektion der eingegangenen und getöteten Tiere ergab:

Bei den Tieren der Abteilung A.

Langhaariges, struppiges Fell, im Nacken und um die Augen kahle Stellen; rotbraune Farbe besonders am Bauche, Kopf und Schwanzgegend. Bei Nr. 3 starke Abmagerung, vollständiger Fettschwund; bei Nr. 1 war das Fettpolster noch stellenweise vorhanden: starke Gasbildung im Magen und Darm. Pathologischer Lungenbefund bei Nr. 3.

Bei den Tieren der Abteilung B.

Struppiges Fell, allgemeiner Fettschwund, starke Gasbildung im Magen und Darm. Pathologischer Lungenbefund.

Bei dem Tier der Abteilung C (Nr. 7).

Fell weich, glatt und glänzend. Reichliches Fettgewebe. Gasbildung im Magen und Darm fehlt! Lunge ergab pathologischen Befund.

Nr. 6 wurde nach Abbruch des Versuches zu dem Bock von Versuchsreihe IV, C gegeben und warf am 22. V. 1921 neun lebende, gut entwickelte Junge, die am Leben blieben.

Blutbefund am 13. III. 1921:

bei	Nr. 1	11 304 000	rote	Blutkörperchen	im	cmm
»	» 3	11 744 000	»	»	»	»
»	» 4	9 488 000	»	»	»	»
»	» 5	9 480 000	»	»	»	»
»	» 6	10 312 000	»	»	»	»
»	» 7	8 168 000	»	»	»	»

Versuchsreihe III.

Die Versuchstiere entstammten einem Wurf mit elf Jungen vom 31. VIII. 1920. Infolge ungenügender Ernährung durch das selbst nicht hinreichend ernährte Muttertier gingen sechs Junge bald zugrunde, ein siebtes am 16. X. 1920. Die überlebenden vier Tiere waren in der Entwicklung stark zurückgeblieben und sahen sehr dürftig aus.

Im Vorversuch erholten sich die Tiere bei Mischfutter am 16. X. 1920, dann bei Vollmilchstärkebrei vom 18.—22. X. 1920 sehr gut, saßen nicht mehr wie früher eng beieinander, sondern waren lebhafter und beweglicher.

Am 23. X. 1920 wurde mit dem Versuch begonnen, und zwar erhielten die Tiere der Abteilung A (hatten das kleinere Gewicht), Magermilchstärkebrei mit Cholesterin, die der Abteilung B solchen ohne Cholesterinzusatz. Die Durchführung des Versuches war sonst die gleiche wie bei den vorhergehenden Versuchsreihen.

In der Nahrungsaufnahme verhielten sich die Tiere wie die bisherigen.

Aufgenommen wurden durchschnittlich von den Tieren der Abteilung A 0,4869 Kalorien, der Abteilung B 0,4326 Kalorien pro 1 g Gewicht und Tag.

Die Veränderungen im Wesen und Äußeren der Tiere waren analog denen bei den entsprechenden Tieren bei den anderen Versuchsreihen. Besonders stark entwickelte sich bei den Tieren der Abteilung A und B die Kyphose und der spastische Gang, welcher kurz vor dem Eintritt des Exitus taumelnd und unsicher wurde. Mit dem zunehmenden Verfall ließ auch die Hautpflege nach, das Fell wurde unrein, schilfrig. Bei den männlichen Tieren bildete neben dem Enophthalmus das schlaffe Herabhängen des Penis das erste Zeichen des Rückganges.

Sektionsbefund:

Bei den Tieren der Abteilung A.

Starke Abmagerung, vollständiger Fettschwund, Atrophie der Muskulatur, Kyphose. Bei Nr. 1 sehr starke Gasbildung in Magen und Darm; bei Nr. 2 Aszites und beiderseitiger Hydrothorax. Pathologischer Lungenbefund.

Gewichtsverlauf.

	Anfangsgewicht		Höchstgewicht			Endgewicht: bei Abbruch des Versuches			Endgewicht: bei Abbruch des Nachversuches			Bemerkungen
	Datum	g	Datum	g	Zunahme in %	Datum	g	Zunahme in %	Datum	g	Zunahme in %	
Abt. A	1920					1921			1921			
Nr. 1	16. X.	21,0	8. XII. 1920	80,5	283,33	15. III.[1]	53,1	152,86	—	—	—	†
» 2		21,8	30. XII. 1920	101,0	363,30	1. IV.	60,5	177,52	—	—	—	†
Abt. B												
Nr. 3	16. X.	23,2	16. II. 1921	112,7	385,78	5. IV.	70,0	201,72	—	—	—	†
» 4		29,8	20. II. 1921	128,7	331,88	26. IV.	110,5	270,08	14. V.	135,4	354,36	

Bei den Tieren der Abteilung B (Nr. 3).

Starke Abmagerung, vollständiger Fettschwund, Atrophie der Muskulatur, starke Gasbildung in Magen und Darm.

Nr. 4 erholte sich im Nachversuch und später sehr gut. Alle Erscheinungen gingen langsam zurück. Mitte Juli zeigte das Tier wieder normale Gestalt, Aussehen und Verhalten. Das Fell war wieder grauschwarz, nur einige Stellen noch rotbraun.

Blutbefund am 13. III. 1921:

bei Nr. 1	11 080 000	rote Blutkörperchen	im	cmm
» » 2	9 992 000	» »	»	»
» » 3	9 504 000	» »	»	»
» » 4	8 584 000	» »	»	»

Versuchsreihe IV.

Die Versuchstiere wurden einem Wurf vom 9. XI. 1920 entnommen, waren gut entwickelt und lebhaft. Das Fell war dicht und weich, von schwarzgrauer Farbe; die Augen standen vor.

Mit dem Versuch wurde am 15. XII. 1920 begonnen und die Tiere für die einzelnen Abteilungen so ausgewählt, daß die Durchschnittsgewichte annähernd gleich waren. Die Durchführung des Versuches war die gleiche wie bei den vorhergehenden Versuchsreihen. In der Nahrungsaufnahme verhielten sich die Tiere wie die bisherigen. Aufgenommen wurden durchschnittlich von denen der Abteilung A 0,5084 Kalorien, der Abteilung B 0,4659 Kalorien, der Abteilung C 0,4902 Kalorien pro 1 g Körpergewicht und Tag.

Die Veränderungen im Wesen und Äußeren der Tiere waren die gleichen wie die bisher beobachteten. Die Kyphose entwickelte sich bei den

1) Da das Tier angefressen aufgefunden wurde, wurde das letzte Lebendgewicht eingesetzt.

Gewichtsverlauf.

	Anfangsgewicht		Höchstgewicht			Endgewicht bei Abbruch des Versuches			Endgewicht bei Abbruch des Nachversuches			Bemerkungen
	Datum	g	Datum	g	Zunahme in %	Datum	g	Zunahme in %	Datum	g	Zunahme in %	
Abt. A	1920		1921			1921			1921			
Nr. 1	15. XII.	33,9	23. IV.	140,8	315,34	26. IV.	121,2	257,52	15. IV.	155,2	357,92	
» 2		33,3	26./29. III.	105,1	215,62		98,6	196,1		129,5	288,89	
Abt. B												
Nr. 3	15. XII.	28,2	19. III.	77,0	173,05	3. IV.	63,4	124,82		—	—	†
» 4		34,6	5. II.	86,5	150,00	24. IV.	55,0	58,96		—	—	†
Abt. C												
Nr. 5	15. XII.	31,8	26. IV.	177,5	458,18	26. IV.	177,5	458,18	14. V.	191,0	500,63	

Tieren der Abteilung B langsam zu beträchtlicher Stärke, der Gang wurde spastisch. Bei den Tieren der Abteilung A waren beide Erscheinungen nur leicht ausgeprägt und gingen wie die anderen Veränderungen im Laufe des Nachversuches und später wieder vollständig zurück.

Eingegangen sind nur die beiden Tiere der Abteilung B.

Sektionsbefund:

Beide Tiere sehr stark abgemagert, vollständiger Fettschwund, atrophische Muskulatur, stark ausgeprägte Kyphose.

Bei Nr. 4 pathologischer Lungenbefund und sehr starke Gasbildung im Magen und Darm.

Nr. 5 war geschlechtstüchtig und zeugte wiederholt Junge.

Versuchsreihe V.

Die Versuchstiere entstammten einem Wurf vom 28. II. 1921, waren munter und lebhaft, das Fell dicht, weich, schwarzgrau, die Augen vorstehend.

Die Versuchsanordnung war die gleiche wie bisher.

Zur Ergänzung der bisherigen Ergebnisse galt es den Einfluß von Cholesterinzusatz bei fett- und cholesterinreicher Nahrung zu ermitteln, daneben einen Vergleich mit einem mit Mischfutter genährten Tiere zu erhalten. Außerdem wurde ein Tier von Abteilung A in Abteilung B und umgekehrt gegeben. Ein Ergebnis zeitigte dies trotz der Änderung der Nahrung nicht. Der Verfall der Tiere schritt weiter fort.

Über Nahrungsaufnahme usw., den Gewichtsverlauf der einzelnen Tiere siehe die Tabellen, die wir als Beispiel der Versuchsdurchführung vollständig aufgenommen haben.

Das Ergebnis dieses Versuches war:

Die mit fett- und cholesterinarmer Nahrung mit Cholesterinzusatz ernährten Tiere erreichten zuerst ihr Höchstgewicht, dann die mit fett- und

Tabelle V, A.

Serie V, Abteilung A. Magermilch.

Datum	Gewicht der Tiere in Grammen						Art und Menge der Nahrung				Täglich aufgenommene Nahrung in Kalorien Durchschnittswerte		Bemerkungen
	Einzelgewichte			Gesamtgewicht in g	Durchschnittsgewicht in g	Zunahme in %	Datum	Brei aus		Zusätze	Gesamt	pro 1 g Gewicht	
	Nr. 1 ♀	Nr. 2 ♂	Nr. 3 ♂					Milch in ccm	Stärke in g				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1921							1921						
16. III.	27,0	27,8	29,8	84,6	28,2	—	16.—19. III.	50	6	—	—	—	—
19. III.	26,8	26,0	29.0	81,8	27,3	— 3,19	20. III.	75	9	—	48,8300	0,5898	—
22. III.	28,4	29,0	31,0	88,4	29,5	+ 4,61	21.—23. III.	100	12	—	—	—	—
26. III.	40,2	42,8	45,1	128,1	42,7	51,42	24. III.	125	15	—	100,8035	0,9524	—
29. III.	43,0	44,5	48,5	136,0	45,3	60,64	25.—31. III.	150	18	—	—	—	—
4. IV.	45,0	50,8	55,0	150,8	50,3	78,37	3.—7. IV.	150	18	—	112,0967	0,7768	am 1. und 2. kein Futter
10. IV.	46,2	52,4	56,1	154,7	51,6	82,98	8. IV.	175	21	—	—	—	—
12. IV.	57,2	58,8	71.5	187,5	62,5	121,63	9.—14. IV.	150	18	—	94,3022	0,5405	—
16. IV.	64,0	63,0	77,3	204,3	68,1	141,49	15.—17. IV.	125	15	—	—	—	—
19. IV.	66,7	66,0	78,0	210,7	70,2	148,94	18.—19. IV.	150	18	—	103,6008	0,4979	—
23. IV.	65.0	67,2	84.2	216,4	72,1	155.67	20.—23. IV.	175	21	—	—	—	—
26. IV.	66,4	70,2	82,5	219,1	73,0	158,87	24.—25. IV.	125	15	26. 0,3 g $CaHPO_4$	90,0718	0,4133	—
30. VI.	68,8	70.0	86,0	224,8	74,9	165,60	26.—30. IV.	150	18	1. 1,0 ccm Fe_2O_3	—	—	—
4. V.	71,5	70.2	87,0	228,7	76,2	170.21		—	—	—	81,3217	0,3593	—
7. V.	65,2	69,0	85,4	219,6	73,2	159,57	1.—4. V.	150	18	—	—	—	—
11. V.	66,4	66,4	82,5	215,3	71,8	154.61	5.—20. V.	125	15	—	77,7049	0,3569	—
14. V.	63,7	63,8	78,7	206.2	68,7	143,62		—	—	17. 0,3 g $CaHPO_4$	—	—	—
18. V.	62,2	61,0	77,0	200,2	66,7	136,52		—	—	20. 1 ccm Fe_2O_3	67,5510	0,3318	—
21. V.	60,9	60,4	76,0	197,3	65,3	133,33	21.—25. V.	100	12	—	—	—	—
		Nr. 6	—	—	—	—		—	—	—	—	—	Nr. 2 zu Abt. B, Nr. 6 von Abt. B zu Abt. A
21. V.	60,9	60,7	76 0	197,6	65,9	133,69		—	—	—	—	—	—
23. V.	—	56,2	—	—	—	—		—	—	—	38,3886	0,3243	—
24. V.	54,4	†	74,6	129,0	64,5	128,72		—	—	—	—	—	—
25. V.	†	—	74.6	74,6		164,54	25.—31. V.	50	6	26. 0,1 g $CaHPO_4$	—	—	—
28. V.	—	—	67,0	67,0		137,59		—	—	—	24,4962	0,3656	—
1. VI.	—	—	53,5	53,5		89,72		—	—	—	—	—	—
			†			—							

Tabelle V, B.

Serie V, Abteilung B. Magermilch + Cholesterin.

Datum	Gewicht der Tiere in Grammen						Art und Menge der Nahrung				Täglich aufgenommene Nahrung in Kalorien Durchschnittswerte		Bemerkungen
	Einzelgewichte			Gesamtgewicht in g	Durchschnittsgewicht in g	Zunahme in %	Datum	Brei aus		Zusätze	Gesamt	pro 1 g Gewicht	
	Nr. 4 ♀	Nr. 5 ♀	Nr. 6 ♂					Milch in ccm	Stärke in g				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1921							1921						
16. III.	27,3	27,8	29,1	84,2	28,1	—	16.—19. III.	50	6	16. III.—11. V. täglich	—	—	—
19. III.	25,5	26,1	27,5	79,1	26,4	− 6,05	20. III.	75	9	auf 100 ccm Milch	48,0220	0,5929	—
22. III.	32,1	32,3	33,3	97,7	32,6	+ 16,02	21.—23. III.	100	12	1,5 ccm 0,9%igen	—	—	—
26. III.	41,5	43,8	43,4	128,7	42,9	52,67	24. III.	125	15	Cholester.-Ölsäure-	96,6685	0,8991	—
29. III.	44,0	47,2	48,4	139,6	46,5	65,48	25.—31. III.	150	18	ester	—	—	—
4. IV.	47,0	49,8	50,1	146,9	48,9	74,02	3.—6. IV.	150	18	—	104,6120	0,8278	am 1. und 2. kein Futter
10. IV.	48,5	51,6	50,1	150,2	50,1	78,29	7. IV.	125	15	—	—	—	—
12. IV.	51,7	58,0	55,2	164,9	54,9	95,37	8.—12. IV.	150	18	—	77,4325	0,4844	—
16. IV.	55,2	60,0	58,5	173,7	57,9	106,05	13.—17. IV.	125	15	—	—	—	—
19. IV.	57,0	64,5	59,9	181,4	60,5	115,30	18.—22. IV.	150	18	—	85,5560	0,4806	—
23. IV.	58,8	62,8	61,2	182,8	60,9	116,73	23. IV.	125	15	—	67,3731	0,3762	—
26. IV.	55,0	59,8	62,0	176,8	58,9	109,61	24.—25. IV.	75	9	26. IV. 0,2 g $CaHPO_4$	—	—	—
30. IV.	58,2	63,9	66,3	188,4	62,8	123,49	26.—30. IV.	100	12	1. V. 0,75 ccm Fe_2O_3	66,6044	0,3595	—
										12.—31. V. täglich auf			
4. V.	55,7	61,8	64,0	181,5	60,5	115,30	1.—20. V.	100	12	100 ccm Milch 1,7 ccm	—	—	—
7. V.	57,0	59,0	65,4	181,4	60,5	115,30		—	—	0,6%igen Cholester.	—	—	—
11. V.	55,4	61,5	64,2	181,1	60,4	114,95		—	—	+ 0,6%igen Chol-	67,9693	0,3750	—
14. V.	52,0	59,2	61,5	172,7	57,6	104,98		—	—	esterin-Ölsäureester	—	—	—
18. V.	49,8	56,2	60,2	166,2	55,4	97,15		—	—	17. V. 0,2 g $CaHPO_4$	61,8360	0,3637	—
21. V.	51,2	56,2	60,7	168,1	56,0	99,29	21.—25. V.	75	9	20. V. 0,7 ccm Fe_2O_3	—	—	—
			Nr. 2	—	—	—		—	—	—	40,6768	0,2940	Nr. 6 zu Abt. A, Nr. 2 von Abt. A zu Abt. B
21. V.	51,2	56,2	60,4	167,3	55,9	98,93		—	—	—	—	—	—
24. V.	†	58,0	58,6	116,6	58,3	107,47		—	—	26. V. 0,15 g $CaHPO_4$	—	—	—
28. V.	—	52,0	52,9	104,9	52,5	86,83	26.—31. V.	50	6	—	26,6408	0,3337	—
30. V.	—	47,1	54,0	101,1 54,0	50,6 54,0	80,07 92,17		—	—	—	—	—	—
1. VI.	—	†	51,5 †	51,5		83,27		—	—	—	—	—	—

Tabelle V, C.

Serie V, Abteilung C. Vollmilch.

Datum	Gewicht der Tiere in Grammen: Einzelgewichte Nr. 7 ♀	Einzelgewichte Nr. 8 ♀	Gesamtgewicht in g	Durchschnittsgewicht in g	Zunahme in %	Art und Menge der Nahrung: Datum	Brei aus: Milch in ccm	Stärke in g	Zusätze	Täglich aufgenommene Nahrung in Kalorien, Durchschnittswerte: Gesamt	pro 1 g Gewicht	Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1921						1921						
16. III.	27,3	28,2	55,5	27,8	—	16.—22. III.	50	6	—	44,9863	0,7615	—
19. III.	30,5	31,4	61,9	30,9	11,15		—	—	—	—	—	—
22. III.	38,4	35,8	74,2	37,1	33,45	23.—30. III.	75	9	—	64,1132	0,7833	—
26. III.	48,7	43,0	91,7	45,9	65,11		—	—	—	—	—	—
29. III.	57,0	53,0	110,0	55,0	97,84	31. III.	100	12	—	93,2466	0,8115	am 1. u. 2. kein Futter
4. IV.	58,0	62,1	120,1	60,1	116,19	3.—4. IV.	150	18	—	—	—	—
10. IV.	64,1	68,2	132,3	66,2	138,13	5. IV.	125	15	—	—	—	—
12. IV.	74,5	76,0	150,5	75,3	170,76	6.—8. IV.	100	12	—	92,1985	0,6402	—
16. IV.	84,5	86,2	170,7	85,4	207,19	7.—9. IV.	75	9	—	—	—	—
19. IV.	88,9	91,4	180,3	90,2	224,46	10.—16. IV.	100	12	—	109,6349	0,6229	—
23. IV.	98,0	101,2	199,2	99,6	258,27	17. IV.	125	15	—	—	—	—
26. IV.	96,0	103,0	199,4	99,7	258,63	18.—22. IV.	150	18	26. 0,2 g $CaHPO_4$	—	—	—
30. IV.	99,7	109,4	209,1	104,6	276,26	23. IV.	125	15	1. 0,7 ccm Fe_2O_3	92,5301	0,4643	—
4. V.	105,8	110,2	216,0	108,0	288,49	24.—30. IV.	100	12	—	—	—	—
7. V.	109,0	114,5	223,5	111,8	302,16	1.—20. V.	100	12	—	92,7235	0,4370	—
11. V.	109,8	114,5	224,3	112,2	303,60		—	—	—	96,8400	0,4326	—
14. V.	109,8	118,7	228,5	114,3	311,15		—	—	—	—	—	—
18. V.	118,0	124,8	242,8	121,4	336,69		—	—	17. 0,2 g $CaHPO_4$	96,2942	0,4133	—
21. V.	120,0	126,0	246,0	123,0	342,45	21.—23. V.	75	9	20. 0,7 ccm Fe_2O_3	—	—	—
24. V.	120,0	128,4	248,4	124,2	346,76	24.—31. V.	100	12	25. 0,2 g $CaHPO_4$	94,0495	0,4233	—
28. V.	123,0	134,2	257,2	128,6	362,59		—	—	—	—	—	—
			259,0	129,5	365,83							
1. VI.	123,0	136,0	123,0	123,0	342,45	1. VI.	100	12	—	70,4767	0,3663	—
5. VI.	123,0	getötet	123,0		342,45	2.—10. VI.	50	6	—	45,5821	0,4017	—
8. VI.	124,9		124,9		349,28		—	—	—	—	—	—
11. VI.	128,7	—	128,7		362,59	ab 11. VI.	Mischfutter			—	—	—
15. VI.	132,3	—	132,3		372,30		—	—	—	—	—	—
18. VI.	131,0	—	131,0		371,22		—	—	—	—	—	—
22. VI.	134,7	—	134,7		384,53		—	—	—	—	—	—
26. VI.	139,8	—	139,8		402,38		—	—	—	—	—	—
29. VI.	141,2	—	141,2		407,91		—	—	—	—	—	—
3. VII.	166,5	—	166,5		498,92		—	—	—	—	—	—

Tabelle V, D.

Serie V, Abteilung D. Vollmilch + Cholesterin.

Datum	Gewicht der Tiere in Grammen: Einzelgewichte Nr. 9 ♀	Einzelgewichte Nr. 10 ♂	Gesamtgewicht in g	Durchschnittsgewicht in g	Zunahme in %	Art und Menge der Nahrung: Datum	Brei aus: Milch in ccm	Stärke in g	Zusätze	Täglich aufgenommene Nahrung in Kalorien Durchschnittswerte: Gesamt	pro 1 g Gewicht	Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1921						1921						
16. III.	27,0	28,5	55,5	27,8	—	16.—22. III.	50	6	16. III.—11. V. täglich auf	46,8688	0,7461	—
19. III.	32,0	38,0	70,0	35,0	25,9		—	—	100 ccm Milch 1,5 ccm von	—	—	—
22. III.	40,0	42,0	82,0	41,0	47,48	23.—31. III.	75	9	0,9%igem Cholest.-Ölsäure-	65,1407	0,7365	—
26. III.	45,0	51,8	96,8	48,4	74,10		—	—	ester	—	—	—
29. III.	52,0	60,4	112,4	56,2	102,16	3. IV.	75	9	—	74,4714	0,6317	am 1. und 2.
4. IV.	56,0	66,0	122,0	61,0	119,42	4.—5. IV.	100	12	—	—	—	kein Futter
10. IV.	62,6	68,3	130,9	65,5	135,61	6.—7. IV.	75	9	—	—	—	—
12. IV.	65,4	83,2	148,6	74,3	167,27	8. IV.	100	12	—	—	—	—
16. IV.	72,0	92,5	164,5	82,3	196,04	9.—13. IV.	75	9	—	72,5140	0,5912	—
19. IV.	80,8	99,0	179,8	89,9	223,38	14. IV.	100	12	—	—	—	—
23. IV.	81,3	110,0	191,3	95,7	240,24	15.—16. IV.	75	9	—	82,9048	0,4809	—
26. IV.	83,4	115,0	198,4	99,2	256,83	17.—22. IV.	100	12	26. IV. 0,2 g $CaHPO_4$	—	—	—
30. IV.	87,5	122,2	209,7	104,9	277,34	23.—28. IV.	75	9	1. V. 0,7 ccm Fe_2O_3	77,3863	0,3887	—
4. V.	92,1	128,3	220,4	110,2	296,40	29.—30. IV.	100	12	12. V.—3. VI. tgl. auf 100 ccm	82,5577	0,3855	—
7. V.	94,0	135,5	229,5	114,8	312,95	1.—20. V.	100	12	Milch 1,7 ccm von 0,6%igem	84,5763	0,3670	—
11. V.	94,2	137,6	231,8	115,9	316,91				Chol. + 0,6%igem Cholest.-	—	—	—
14. V.	93,4	132,6	226,0	113,0	306,47				Ölsäureester	80,0726	0,3520	—
18. V.	91,0	138,6	229,6	114,8	312,95				17. V. 0,2 g $CaHPO_4$	—	—	—
21. V.	88,4	246,7	235,1	117,6	323,02	21.—25. V.	75	9	20. V. 0,7 ccm Fe_2O_3	—	—	—
24. V.	76,7	147,2	223,9	112,0	302,88	26.—31. V.	100	12	26. V. 0,2 g $CaHPO_4$	77,2493	0,3397	—
28. V.	91,0	155,0	246,0	123,0	342,44				—	—	—	—
1. VI.	105,0	165,4	270,4	135,2	386,33				3.—10. VI. tägl. 2,5 ccm von			
			105,0		277,7	1. VI.	100	12	0,6%igem Chol. + 0,6%igem	75,3661	0,4125	—
5. VI.	103,8	getötet	103,8		273,38	2.—10. VI.	50	6	Cholesterin-Ölsäureester.	—	—	—
8. VI.	104,5		104,5		275,90					35,8469	0,3427	—
11. VI.	105,0	—	105,0		277,70	ab 11. VI.	Mischfutter			—	—	—
15. VI.	115,6	—	115,6		315,90		—	—	—	—	—	—
18. VI.	118,0	—	118,0		324,46		—	—	—	—	—	—
22. VI.	117,5	—	117,5		322,66		—	—	—	—	—	—
26. VI.	122,0	—	122,0		338,85		—	—	—	—	—	—
29. VI.	128,0	—	128,0		360,43		—	—	—	—	—	—
3. VII.	131,5	—	131,5		373,02		—	—	—	—	—	—

Tabelle V, E.

Serie V, Abteilung E.

Mischfutter.

Datum	Nr. 11, ♀ Gewicht in Grammen	Zunahme in %	Nahrung
16. III. 1921	25,7	—	Mischfutter
19. III. 1921	32,0	24,51	
22. III. 1921	37,1	44,36	
26. III. 1921	41,8	62,65	
29. III. 1921	47,0	82,88	
4. IV. 1921	55,2	114,79	
10. IV. 1921	60,7	136,19	
12. IV. 1921	62,6	143,58	
16. IV. 1921	73,5	186,00	
19. IV. 1921	80,5	213,23	
23. IV. 1921	97,0	277,43	
26. IV. 1921	98,0	281,32	
30. IV. 1921	99,0	285,21	
4. V. 1921	105,4	310,12	
7. V. 1921	105,4	310,12	
11. V. 1921	115,8	350,58	
14. V. 1921	115,8	350,58	
18. V. 1921	116,0	351,36	
21. V. 1921	126,0	390,27	
24. V. 1921	124,0	382,49	
28. V. 1921	133,0	417,51	
1. VI. 1921	136,4	430,19	
5. VI. 1921	141,5	450,58	
8. VI. 1921	139,2	441,63	
11. VI. 1921	138,5	438,91	
15. VI. 1921	155,0	503,89	
18. VI. 1921	147,0	471,98	
22. VI. 1921	142,0	452,53	
26. VI. 1921	138,0	436,97	
29. VI. 1921	142,5	454,48	
3. VII. 1921	150,5	485,60	

cholesterinarmer Nahrung; nahmen dann ab und gingen zugrunde. Mit diesem Gewichtsverlauf gingen parallel die Veränderungen im Verhalten und Aussehen: die Tiere wurden mehr und mehr teilnahmslos, das Fell wurde struppig und licht, die Augen sanken in die Orbita zurück.

Gleichzeitig entwickelte sich eine hochgradige Kyphose und spastischer Gang (vgl. Lichtbild und Röntgenaufnahme in der Dissertation Niemes).

Die mit fett- und cholesterinreicher Nahrung, solcher mit Cholesterinzusatz und mit Mischfutter ernährten Tiere nahmen stetig zu, waren stets lebhaft, das Fell blieb weich, dicht und glänzend. Exophthalmus.

Cholesterinzusatz zu fett- und cholesterinarmer Nahrung wirkte schädigend, solcher zu fett- und cholesterinreicher Nahrung blieb ohne sichtbaren Einfluß.

Krankheitserscheinungen wurden — abgesehen von einer akuten Erkrankung von Nr. 9 — nur bei den Tieren der Abteilung A und B beobachtet, und zwar auch wieder in der Hauptsache Blepharitiden.

Sektionsbefund der eingegangenen Tiere:

Abteilung A.

Die Tiere waren sehr stark abgemagert, das Fell war struppig, glanzlos, licht, mit teilweise kahlen Stellen, die Haarspitzen besonders von der Bauchseite her braun getönt. Die Haut lag besonders an den Seiten in Falten, war unrein, schilfrig. Starke Kyphose. Allgemeiner Fettschwund, gering entwickelte Muskulatur. Gasbildung in Magen und Darm fehlte oder war nur gering; die übrigen Organe zeigten keine pathologischen Veränderungen.

Abteilung B.

Die Tiere zeigten im allgemeinen die gleichen Veränderungen wie die der Abteilung A, nur noch ausgeprägter. Gasbildung in Magen und Darm gering.

Sektionsbefund der getöteten Tiere der Abteilungen C und D:

Die Tiere waren in sehr gutem Ernährungszustand. Das Fell war grauschwarz, dicht und glänzend (besonders bei denen der Abteilung D). Die Haut war rein und glatt. Fettgewebe war überall sehr gut und reichlich entwickelt, ebenso die Muskulatur. Keine Gasbildung in Magen und Darm. Übrige Organe ohne Befund.

Nr. 7 (Abteilung C) warf am 6. VII. 1921 acht, Nr. 9 (Abteilung D) am 10. VII. 1921 fünf gut ausgebildete, lebende Junge.

Versuchsreihe VI.

Die Versuchstiere entstammten einem Wurf vom 26. II. 1921, waren kräftig und lebhaft. Das Fell war dicht und weich, von schwarzgrauer Farbe, die Augen standen vor. Die Versuchsanordnung und Durchführung war die gleiche wie bei Versuchsreihe V, doch wurde statt Cholesterinölsäureester wie in Versuch I—V freies Cholesterin verabreicht in 1,4 $^0/_0$ iger Suspension. Das Ergebnis dieser Versuchsreihe war das gleiche wie bei Versuchsreihe V. Ein Unterschied zwischen dem freien Cholesterin und dem Cholesterinölsäureester in der Nahrung war hinsichtlich der Wirkung auf das Gewicht und das Verhalten der Tiere nicht zu beobachten.

Die Nahrungsaufnahme betrug durchschnittlich bei den Tieren der Abteilung A 0,4196 Kalorien, der Abteilung B 0,3723 Kalorien, der Abteilung C 0,3621 Kalorien, der Abteilung D 0,3899 Kalorien pro 1 g Gewicht und Tag.

Sektionsbefund der Tiere:

Abteilung A.

Beide Tiere waren stark abgemagert, das Fell grau, matt, struppig und licht, die Haarspitzen bräunlich, die Haut unrein, schilfrig. Starke Kyphose. Allgemeiner Fettschwund, Muskulatur stark atrophisch.

Magen und Darm starke Gasbildung. Übrige Organe ohne Befund.

Gewichtsverlauf.

	Anfangsgewicht		Höchstgewicht			Endgewicht bei Abbruch des Versuches			Bemerkungen
	Datum	g	Datum	g	Zunahme in %	Datum	g	Zunahme in %	
Abt. A									
Nr. 1	6. IV. 1921	51,0	4. V. 1921	98,6	93,33	7. VI. 1921	58,5	14,71	†
» 2		49,5	30. IV. 1921	100,2	102,42	23. VII. 1921	71,4	44,24	getötet
Abt. B									
Nr. 3	6. IV. 1921	47,9	23. IV. 1921	68,7	43,42	1. VI. 1921[1]	52,2	8,98	† 3. VI. 1921
» 4		47,4	23. IV. 1921	77,0	62,45	6. VI. 1921	54,5	14,96	†
Abt. C									
Nr. 5	6. IV. 1921	46,6	8. VI. 1921	146,7[2]	214,81	23. VII. 1921	147,4	216,31	getötet
» 6		46,5	23. VII. 1921	201,4	333,12	2. VII. 1921	201,4	333,12	»
Abt. D									
Nr. 7	6. IV. 1921	45,0	23. VII. 1921	151,9	237,56	2. VII. 1921	151,9	237,56	»
» 8		44,0	23. VII. 1921	160,5	264,77	2. VII. 1921	160,5	264,77	»

Abteilung B.

Befund wie bei den Tieren der Abteilung A, doch war das Fell leicht glänzend. Bei Nr. 3 fehlten die inneren Organe. Bei Nr. 4 starke Gasbildung in Magen und Darm. Organe ohne Befund.

Abteilung C.

Beide Tiere waren in sehr gutem Ernährungszustand, das Fell war schwarzgrau, dicht und glänzend, bei Nr. 5 etwas struppig. Die Haut war rein und glatt. Fettgewebe und Muskulatur waren sehr gut entwickelt. Keine Gasbildung in Magen und Darm. Sonstige Organe ohne Befund.

Bei Nr. 5 fanden sich verschiedene abgekapselte Abszesse mit dickflüssigem grünlichem Eiter.

Abteilung D.

Das Tier war in sehr gutem Ernährungszustand, Fell dicht, schwarzgrau und stark glänzend, überall reichlich Fettgewebe, sehr gut entwickelte Muskulatur. Keine Gasbildung in Magen und Darm, übrige Organe ohne Befund.

1) Da das Tier angefressen aufgefunden wurde, wurde das letzte Lebendgewicht als Endgewicht eingesetzt.

2) Das Tier erkrankte und nahm ab bis zum 3. VII. 1921 auf 131 g (181, 12% Zunahme).

XI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.

Über den Einfluß von Atropin und Pilokarpin auf die Antikörperbildung bei Kaninchen.

Von

Georg Joachimoglu und Yoshitsune Wada.

(Mit 2 Kurven.)

Über die Natur der Antikörper sind wir mangelhaft unterrichtet. Wir wissen nur, daß sie nach parenteraler Einverleibung gewisser Stoffe entstehen, über deren Zusammensetzung wir ebenfalls nicht viel wissen. Diese Stoffe nennen wir Antigene, weil sie zu einer Antikörperbildung führen. Das Wesen beider Gruppen von Körpern ist uns unbekannt. Nur ihre Wirkungen kennen wir. Man nimmt weiter an, daß die Antikörper in den sogenannten hämatopoetischen Organen entstehen und faßt den Vorgang als eine Abwehrwirkung des Organismus, als eine Entgiftung eines Giftes auf. Dabei hat man zu unterscheiden Bildung der Antikörper und Transport derselben in das Blut, wo sie am leichtesten nachzuweisen sind. Dieser Transport oder Abgabe an das Blut erinnert in mancher Hinsicht an die Sekretion von Stoffen aus Drüsen. Die Angabe von Salomonsen und Madsen[1]), die gefunden haben, daß bei einem Pferd, welches längere Zeit mit Diphtherietoxin behandelt worden war, der Antitoxingehalt des Serums nach intravenöser Injektion von 1,4 g Pilokarpin deutlich zunimmt, ist in dieser Hinsicht von prinzipieller Bedeutung. Ist diese Wirkung des Pilokarpins mit seinen übrigen pharmakologischen Wirkungen auf das parasympathische Nervensystem in Parallele zu setzen, so muß erwartet werden, daß Atropin die entgegengesetzte Wirkung zeigt. Die genannten Autoren konnten

1) Compt. rend. de l'Académie des Sciences 1898, Bd. 126, S. 1229.

nun durch Injektion von insgesamt 0,7 g Atropin eine Abnahme des Antitoxingehaltes des Serums bei demselben Pferd nicht feststellen.

Der antitoxische Gehalt des Serums entsprach vor der Atropininjektion 30 Einheiten pro Kubikzentimeter. 5 Stunden nach der Atropinzufuhr sowie am nächsten und übernächsten Tag wurde derselbe Wert ermittelt. Die intravenöse Injektion von 1,4 g Pilokarpin steigerte dagegen den Antitoxingehalt von 25 auf 30 im ersten Versuch, während in einem zweiten Versuch kein Einfluß festgestellt werden konnte.

Ein dritter Versuch verlief folgendermaßen:

Datum	Zeit	Immunitätseinheiten pro ccm	Bemerkungen
11. X.	—	45	—
18. X.	—	40	—
25. X.	—	35	—
28. X.	—	30	Unmittelbar vor der ersten Injektion.
	12^h 40′	—	Injektion von 20 mg Pilokarpin.
	12^h 42′	35	—
	12^h 47′	35	—
	12^h 55′	—	Injektion von 80 mg Pilokarpin (insgesamt).
	1^h 05′	40	Speichelfluß sehr stark.
	2^h 05′	30	Speichelfluß vermindert.
	5^h 30′	30	Speichelfluß ganz aufgehört.
29. X.	—	25	—
30. X.	—	25	—

Wir sehen aus diesem Versuch, daß der antitoxische Gehalt des Serums großen Schwankungen unterworfen war. Zwischen dem 11. und 28. X. schwankte er um 15 Einheiten. Hätten die genannten Forscher etwa am 28. X. Atropin injiziert, so wären sie zu dem Resultat gekommen, daß dieses Gift eine Abnahme des Antitoxingehaltes hervorruft. Diese Überlegung zeigt uns, wie vorsichtig man bei der Beurteilung der Befunde sein muß.

Aus diesen Untersuchungen ist jedenfalls geschlossen worden, daß das Pilokarpin eine Zunahme des Antitoxingehaltes bedingt. Wir hätten es demnach hier mit einer neuen pharmakologischen Wirkung des Pilokarpins zu tun, die durch Atropin nicht beeinflußt wird.

Dieser Gesichtspunkt schien uns vom pharmakologischen Standpunkt aus immerhin interessant genug, um eine Nachprüfung dieser Befunde vorzunehmen.

Die Versuche wurden an Kaninchen ausgeführt, die mit abgetöteten Typhusbakterien (1 Stunde bei 60°) intravenös immunisiert wurden.

Atropinversuche.

Versuch 1.

Drei Kaninchen erhalten, nachdem die normale Agglutination (Tabelle 1) festgestellt wurde, intravenös $^1/_2$ Öse Typhusbakterien.

Tabelle 1.

Datum	Verdünnung	Körpergewicht		
		Nr. 33 2,2 kg	Nr. 34 2,2 kg	Nr. 35 2,2 kg
30. XI.	1:5	0	+	0
	1:10	0	+	0
	1:20	0	0	0

Nach 7 Tagen ergab die Prüfung der Agglutination folgendes:

Tabelle 2.

Datum	Verdünnung	Nr. 33	Nr. 34	Nr. 35
7. XII.	1:80	+	+	+
	1:160	+	+	+
	1:200	+	+	+
	1:260	+	+	+
	1:320	+	+	+
	1:400	+	+	+
	1:530	+	+	0
	1:640	+	+	0
	1:800	+	0	0
	1:1060	+	0	0
	1:1280	+	0	0
	1:1600	+	0	0
	1:2130	0	0	0
	1:2560	0	0	0

Die drei Kaninchen erhielten nun intravenös 23 mg Atropinsulfat pro Kilo (5%ige Lösung).

Die intravenöse Injektion des Atropins schien uns am zweckmäßigsten zu sein, weil die Untersuchungen von A. Heffter und G. Fickewirth[1]) gezeigt haben, daß die bekannte Resistenz des Kaninchens gegen Atropin für die stomachale und subkutane Applika-

1) Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 40, S. 36.

tion, aber nicht für die intravenöse Darreichung besteht. Die Prüfung der Agglutination 2 Stunden nach der Injektion des Atropins ergab folgendes:

Tabelle 3.

Datum	Verdünnung	Nr. 33	Nr. 34	Nr. 35
7. XII.	1 : 160	+	+	+
	1 : 200	+	+	+
	1 : 260	+	+	+
	1 : 320	+	+	+
	1 : 400	+	+	0
	1 : 530	+	+	0
	1 : 640	+	+	0
	1 : 800	+	0	0
	1 : 1060	+	0	0
	1 : 1280	+	0	0
	1 : 1600	0	0	0
	1 : 2130	0	0	0
	1 : 2560	0	0	0
	1 : 5120	0	0	0

Dieser Versuch zeigt uns, daß bei dem einen Kaninchen (Nr. 33) eine geringe Abnahme des Agglutiningehaltes des Serums eingetreten ist, ebenso verhielt sich das Tier Nr. 35, das an sich wenig Agglutinine gebildet hatte, während bei dem Tier Nr. 34 der Titer unverändert geblieben ist. Man kann auf Grund dieses Befundes von einer Wirkung des Atropins kaum sprechen.

Versuch 2.

Die normale Agglutination ergab auch bei der Verdünnung 1 : 5 ein negatives Resultat. 10. XII. Injektion von Typhusbazillen wie in Versuch 1. Die Prüfung der Agglutination am 16. XII. vor und 2 Stunden nach intravenöser Injektion von 33 mg Atropin pro Kilo ergab folgendes:

Tabelle 4.

Datum	Verdünnung	Körpergewicht Nr. 38 2,4 kg	
		vor der Injektion	nach der Injektion
16. XII.	1 : 160	+	+
	1 : 320	+	+
	1 : 400	+	+
	1 : 530	+	+
	1 : 640	+	+
	1 : 800	+	+
	1 : 1060	0	+
	1 : 1280	0	0
	1 : 2560	0	0
	1 : 5120	0	0

Das Tier weist hier nach einer großen Atropindosis eine geringe Zunahme des Agglutiningehaltes auf. Zwei andere Tiere, die intravenös mit dieser großen Atropindosis behandelt wurden, starben akut. Von einer Prüfung des Agglutiningehaltes wurde deswegen abgesehen.

Eine andere Versuchsreihe mit einer Dosis von 33 mg Atropin pro Kilo ergab keinen Unterschied des Agglutiningehaltes vor und nach der Injektion. Hier ist das Blut 1 Stunde vor und nach der Injektion entnommen worden. Zur Kontrolle haben wir gleichzeitig einem anderen Tier Kochsalzlösung injiziert, wodurch der Agglutiningehalt ebenfalls gar keine Veränderung erfuhr.

Versuch 3.

In diesem Versuch erhielten die Tiere nach der Injektion von Typhusbakterien täglich kleine Atropinmengen subkutan bzw. intravenös. Kaninchen Nr. 1—6 erhalten am 7. IX. Typhusbakterien. Kaninchen Nr. 1 und 2 täglich 20 mg Atropin intravenös, Nr. 3 und 4 subkutan 50 mg Atropin. Nr. 5 und 6 dienten als Kontrollen. Die Prüfung der Agglutination am 14. IX. ergab folgendes:

Tabelle 5.

Datum	Verdünnung	Körpergewicht					
		Nr. 1 1,80 kg	Nr. 2 1,75 kg	Nr. 3 1,80 kg	Nr. 4 1,75 kg	Nr. 5 1,80 kg	Nr. 6 1,80 kg
		intravenös injiziert		subkutan injiziert		Kontrolle	
14. VII.	1:5	+	+	+	+	+	+
	1:10	+	+	+	+	+	+
	1:20	+	+	+	+	+	+
	1:40	+	+	+	+	+	+
	1:80	+	+	+	+	+	+
	1:160	+	+	+	+	+	+
	1:320	+	+	+	+	+	+
	1:640	+	+	+	+	+	+
	1:1280	+	+	+	+	+	+
	1:2560	0	0	0	+	+	+
	1:5120	0	0	0	0	+	+

Die Tabelle zeigt uns, daß die Kontrolltiere einen erheblich höheren Agglutiningehalt aufweisen als die mit Atropin behandelten.

In den nächsten 8 Tagen erhielten die Tiere, nachdem sie am 14. IX. eine 2. Injektion von Typhusbazillen erhalten hatten, täglich die gleiche Menge Atropin. Die Agglutinationsprüfung am 21. IX. ergab folgendes:

Tabelle 6.

Datum	Verdünnung	Nr. 1 intravenös injiziert	Nr. 2 intravenös injiziert	Nr. 3 subkutan injiziert	Nr. 4 subkutan injiziert	Nr. 5 Kontrolle
21. IX.	1:40	+	+	+	+	+
	1:80	+	+	+	+	+
	1:160	+	+	+	+	+
	1:320	+	+	+	+	+
	1:640	+	+	+	+	+
	1:1280	+	+	+	+	+
	1:2560	±	+	+	+	+
	1:5120	0	+	±	+	+
	1:10240	0	+	0	0	0
	1:20480	0	+	0	0	0
	1:40960	0	±	0	0	0

Tier Nr. 6 starb am 17. IX.

Die Tabelle zeigt hier zwischen Kontroll- und Atropintieren keinen wesentlichen Unterschied, nur das Tier Nr. 2, welches intravenös Atropin erhalten hatte, wies einen sehr hohen Agglutinationstiter (1:20000) auf. Es handelt sich wohl hier um eine zufällige Erscheinung, denn sonst ist niemals bei unseren Tieren ein so hoher Agglutiningehalt beobachtet worden. Am 21. IX. erhielten die Tiere eine 3. Injektion von Typhusbakterien und in der darauffolgenden Woche täglich Nr. 1 und 2 intravenös je 40 mg Atropin, Nr. 3 und 4 subkutan je 80 mg. Die Agglutinationsprüfung am 28. IX. ergab folgendes:

Tabelle 7.

Datum	Verdünnung	Nr. 1 intravenös injiziert	Nr. 2 intravenös injiziert	Nr. 4 subkutan injiziert	Nr. 5 Kontrolle
28. IX.	1:80	+	+	+	+
	1:160	+	+	+	+
	1:320	+	+	+	+
	1:640	+	+	+	+
	1:1280	+	+	+	+
	1:2560	0	+	+	+
	1:5120	0	+	+	+
	1:10240	0	0	+	+
	1:20480	0	0	0	0

Tier Nr. 3 starb in der Zwischenzeit.

Den höchsten Agglutiningehalt weist hier das Kontrolltier Nr. 5 und das subkutan injizierte (Nr. 4) auf, während die intravenös inji-

zierten Tiere (Nr. 1 und 2) einen erheblich schwächeren Agglutiningehalt aufweisen. Man wäre geneigt, aus diesen Versuchen die Tatsache zu entnehmen, daß die chronische Darreichung von Atropin den Agglutiningehalt des Serums herabsetzt. Die Wiederholung dieses Versuchs führte jedoch zu einem anderen Resultat.

Versuch 4.

Sechs Kaninchen erhielten am 10. X., nachdem die normale Agglutination geprüft war (Tabelle 8), intravenös Typhusbakterien wie in Versuch 1.

Tabelle 8.

Datum	Verdünnung	Körpergewicht					
		Nr. 15 2,25 kg	Nr. 16 2,10 kg	Nr. 17 2,15 kg	Nr. 18 2,25 kg	Nr. 19 2,05 kg	Nr. 20 2,25 kg
10. X.	1:5	+	+	0	0	+	+
	1:10	+	+	0	0	+	+
	1:20	0	+	0	0	0	0

Drei dieser Kaninchen Nr. 18, 19 und 20 erhielten nun täglich 20 mg Atropin intravenös. Am 18. X. ergab die Agglutinationsprüfung:

Tabelle 9.

Datum	Verdünnung	Kontrolltiere			Atropintiere		
		Nr. 15	Nr. 16	Nr. 17	Nr. 18	Nr. 19	Nr. 20
18. X.	1:40	+	+	+	+	+	+
	1:80	+	+	+	+	+	+
	1:160	+	+	+	+	+	+
	1:320	+	+	+	+	+	+
	1:640	+	+	+	+	+	+
	1:1280	+	+	+	+	+	+
	1:2560	+	+	+	+	+	+
	1:5120	0	+	0	0	0	0
	1:10240	0	0	0	0	0	0

Wir sehen hier, daß zwischen Atropintieren und Kontrolltieren kaum ein Unterschied des Agglutiningehaltes festzustellen ist. Am 18. X. erhielten die Tiere eine zweite Antigeninjektion und in der darauffolgenden Woche Tier Nr. 18—20 täglich 40 mg Atropin intravenös. Die Agglutinationsprüfung am 25. X. ergab:

Tabelle 10.

Datum	Verdünnung	Kontrolltiere Nr. 15	Kontrolltiere Nr. 16	Kontrolltiere Nr. 17	Atropintiere Nr. 18	Atropintiere Nr. 19	Atropintiere Nr. 20
25. X.	1:160	+	+	+	+	+	+
	1:320	+	+	+	+	+	+
	1:640	+	+	+	+	+	+
	1:1280	+	+	+	+	+	+
	1:2560	+	+	+	+	+	+
	1:5120	+	+	+	+	+	+
	1:10240	+	+	0	+	+	0
	1:20480	0	0	0	0	0	0

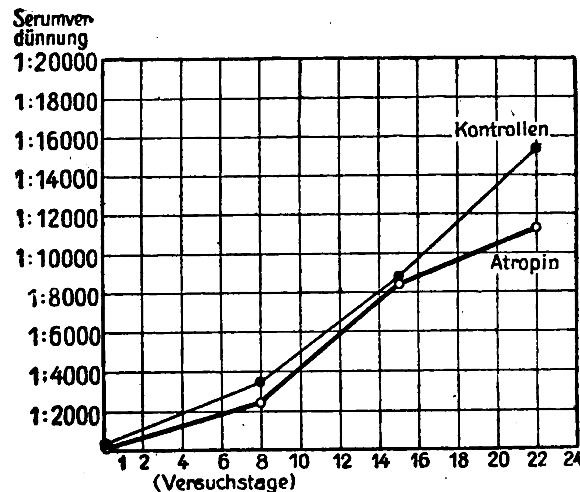
Auch hier konnte ein Unterschied zwischen Atropin- und Kontrolltieren nicht festgestellt werden. Tier Nr. 17 und 19 starben in den nächsten Tagen und blieben deshalb unberücksichtigt. Am 25. X. bekamen die übrigen Tiere eine 3. Antigeninjektion und in der darauffolgenden Woche täglich 60 mg Atropin intravenös. Die Agglutination am 1. XI. ergab folgendes:

Tabelle 11.

Datum	Verdünnung	Kontrolltiere Nr. 15	Kontrolltiere Nr. 16	Atropintiere Nr. 18	Atropintiere Nr. 20
1. XI.	1:160	+	+	+	+
	1:320	+	+	+	+
	1:640	+	+	+	+
	1:1280	+	+	+	+
	1:2560	+	+	+	+
	1:5120	+	+	+	0
	1:10240	+	+	+	0
	1:20480	+	0	+	0
	1:40960	0	0	0	0

Zwischen dem Kontrolltier Nr. 15 und dem Atropintier Nr. 18 ist kein Unterschied im Agglutiningehalt. Auch bei den anderen Tieren ergeben sich geringfügige Unterschiede. Nimmt man die Mittelzahlen aus den vorhergehenden Tabellen dieser Versuchsreihe und trägt sie in ein Koordinatensystem ein, und zwar in die Abszisse die Versuchstage, in die Ordinate die Verdünnung des Serums, die eine positive Agglutination zeigt, so kommen wir zu einer Kurve,

die uns zeigt, daß die Atropintiere in der 3. Versuchswoche weniger Agglutinine aufweisen als die Kontrolltiere.



Kurve 1.

Richtiger scheint uns jedoch, die relative Steigerung des Agglutiningehalts gegen die Werte des Normalserums zu vergleichen. Das geht aus folgender Tabelle hervor:

Tabelle 12.

Relative Steigerung am Ende	Kontrolltiere			Atropintiere		
	Nr. 15	Nr. 16	Nr. 17	Nr. 18	Nr. 19	Nr. 20
der 1. Woche	256	256	2560	2560	256	256
» 2. »	1024	512	5120	10240	1024	512
» 3. »	2048	516	—	20480	—	256

Wir glauben nicht, daß dieser Befund uns berechtigt, eine Abnahme des Agglutiningehaltes bei den Atropintieren gegenüber den Kontrollen anzunehmen.

Pilokarpinversuche.

Versuch 1.

Kaninchen Nr. 38 von 2,4 kg Gewicht erhält am 10. XII. 1921 pro Kilo $^1/_2$ Öse Typhusbazillen. Am 21. XII. Agglutination geprüft und 1,5 ccm (= 15 mg) 1 % Pilocarpin. hydrochlor. intravenös injiziert. Nach 2 Stunden wieder Titer bestimmt (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13.

Datum	Verdünnung	Vor der Injektion	Nach der Injektion
21. XII.	1:80	+	+
	1:160	+	+
	1:320	+	+
	1:640	+	+
	1:800	+	+
	1:1060	+	+
	1:1280	+	+
	1:1600	+	0
	1:2130	0	0
	1:2560	0	0

Das 2 Stunden nach der Pilokarpinzufuhr entnommene Serum zeigt eine geringe Abnahme des Agglutinintiters.

Versuch 2.

Zwei Kaninchen erhielten am 1. und 7. XI. Typhusbazillen wie in Versuch 1. Der normale Agglutiningehalt betrug bei beiden Tieren 1:20. Am 11. XI. Agglutination geprüft. Darnach erhielt das eine Tier zur Kontrolle 1,5 ccm phys. NaCl, das andere Pilokarpin wie in Versuch 1. Nach 2 Stunden 2. Blutentnahme zur Agglutinationsprüfung.

Tabelle 14.

Datum	Verdünnung	Vor der Injektion Nr. 27 1,95 kg Gewicht NaCl	Vor der Injektion Nr. 28 1,65 kg Gewicht Pilokarpin	Nach der Injektion Nr. 27	Nach der Injektion Nr. 28
11. XI.	1:160	+	+	+	+
	1:320	+	+	+	+
	1:640	+	+	+	+
	1:1280	+	+	+	+
	1:2560	+	+	+	+
	1:2800	+	+	+	+
	1:3200	+	+	+	+
	1:3600	+	+	+	+
	1:4200	0	+	+	+
	1:5120	0	+	+	+
	1:6400	0	0	0	+
	1:8500	0	0	0	0
	1:10240	0	0	0	0

Beide Tiere zeigen 2 Stunden nach der Kochsalz- bzw. Pilokarpininjektion eine geringe Zunahme des Titers.

Versuch 3.

Drei Kaninchen erhielten am 12. XI. 1921 Typhusbazillen wie in Versuch 1. Am 17. XI. Agglutinationsprüfung. Zwei davon (Nr. 23 und 26) erhielten darnach je 10 mg Pilocarpin. hydrochl. intravenös. Nach $4^1/_2$ Stunden 15 mg Pilocarpin. hydrochl. Das Kontrolltier (Nr. 22) erhielt 1,0 ccm NaCl und nach $4^1/_2$ Stunden 1,5 ccm NaCl. Am nächsten Tag Blutentnahme zur Agglutinationsprüfung. Das Ergebnis der Agglutinationsprüfung ist aus folgender Tabelle ersichtlich.

Tabelle 15.

Datum	Verdünnung	Vor der Injektion			Nach der Injektion		
		Nr. 22 2,55 kg Gew. Kontrolle	Nr. 23 2,25 kg Gew. Pilokarpin	Nr. 26 2,85 kg Gew. Pilokarpin	Nr. 22	Nr. 23	Nr. 26
17. bis 18. XI.	1:160	+	+	+	+	+	+
	1:320	+	+	+	+	+	+
	1:640	+	+	+	+	+	+
	1:1280	+	+	+	+	+	+
	1:2560	+	+	+	+	+	+
	1:2840	+	+	0	+	+	+
	1:3200	+	+	0	+	+	0
	1:3650	+	+	0	+	+	0
	1:4200	+	+	0	+	+	0
	1:5120	+	+	0	+	+	0
	1:5680	+	+	0	+	+	0
	1:6400	+	+	0	+	+	0
	1:7300	+	+	0	+	+	0
	1:8500	+	+	0	0	+	0
	1:10240	0	0	0	0	+	0
	1:17000	0	0	0	0	0	0

Bei dem Kontrolltier ist eine geringe Abnahme, bei den zwei Pilokarpintieren eine geringe Zunahme des Agglutiningehaltes festzustellen.

Versuch 4.

Zwei Kaninchen erhielten am 8. und 12. XI. 1921 Typhusbazillen wie in Versuch 1. Am 21. XI. Agglutinationsprüfung. Tier Nr. 30 erhielt danach 10 mg Pilocarpin. hydrochlor. Am nächsten Tag beide Tiere je $^1/_3$ Öse Typhusbazillen. Tier Nr. 30 erhielt außerdem 10 mg Pilocarpin. hydrochlor. Am nächsten Tag die gleiche Dosis. Am 25. XI. bei beiden Tieren Agglutinationsprüfung, die am 28. XI. wiederholt wurde (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16.

Datum	Verdünnung	Vor der Injektion Nr. 29 2,35 kg Gewicht Kontrolle	Vor der Injektion Nr. 30 2,80 kg Gewicht Pilokarpin	Nach der Injektion 25. IX. Nr. 29	Nach der Injektion 25. IX. Nr. 30	Nach der Injektion 28. IX. Nr. 29	Nach der Injektion 28. IX. Nr. 30
21. bis 28. XI.	1:160	+	+	+	+	+	+
	1:320	+	+	+	+	+	+
	1:640	+	+	+	+	+	+
	1:1280	+	+	+	+	+	+
	1:2560	+	+	+	0	+	+
	1:3200	0	0	+	0	+	0
	1:5120	0	0	0	0	0	0

Durch diese Modifikation in der Versuchsanordnung, wobei das eine Tier 3mal Pilokarpin erhielt (vor und nach der Injektion des Antigens), haben wir eine Abnahme, 3 Tage später eine relative Zunahme des Agglutiningehaltes, der aber nicht größer ist als vor der Pilokarpininjektion. Das Kontrolltier zeigt am 25. XI. eine Zunahme des Agglutiningehaltes.

In weiteren Versuchen erhielten die Tiere nach der Antigeninjektion täglich Pilokarpin in verschiedenen Mengen, wobei wir uns von dem Gedanken leiten ließen, ob nicht vielleicht die wiederholten Pilokarpininjektionen zu einer vermehrten Antikörperbildung führen.

Versuch 5.

Vier Kaninchen erhielten am 22. IX. Typhusbazillen wie in Versuch 1. Tier Nr. 9 diente als Kontrolle. Nr. 12 erhielt 1 Woche lang täglich subkutan 5 mg und Nr. 8 und 10 intravenös 2 mg Pilocarpin. hydrochlor. Nur Kaninchen Nr. 9 zeigte einen normalen Agglutiningehalt von 1 : 40. Die Agglutinationsprüfung am 30. IX. ergab folgendes:

Tabelle 17.

Datum	Verdünnung	Körpergewicht Nr. 8 2,60 kg intravenös	Körpergewicht Nr. 10 3,00 kg intravenös	Körpergewicht Nr. 12 2,40 kg subkutan	Körpergewicht Nr. 9 2,30 kg Kontrolle
30. IX.	1:40	+	+	+	+
	1:80	+	+	+	+
	1:160	+	+	+	+
	1:320	+	+	+	+
	1:640	+	+	+	+
	1:1280	0	0	0	+
	1:2560	0	0	0	0
	1:5120	0	0	0	0

Das Kontrolltier zeigt einen höheren Agglutiningehalt als die drei Pilokarpintiere, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß dieses Tier schon normal einen geringen Agglutiningehalt zeigte. Am 30. IX. erhielten alle Tiere eine neue Antigeninjektion und danach in der 2. Woche Kaninchen Nr. 12 täglich subkutan 8 mg, Kaninchen Nr. 8 und 10 intravenös 4 mg Pilocarpin. hydrochlor. Die 2. Agglutinationsprüfung am 7. X. ergab:

Tabelle 18.

Datum	Verdünnung	Nr. 8 intravenös	Nr. 10 intravenös	Nr. 12 subkutan	Nr. 9 Kontrolle
7. X.	1:80	+	+	+	+
	1:160	+	+	+	+
	1:320	+	+	+	+
	1:640	+	+	+	+
	1:1280	+	+	+	+
	1:2560	±	0	+	+
	1:5120	0	0	0	+
	1:10240	0	0	0	+
	1:20480	0	0	0	0

Am 7. X. erhielten alle Tiere wieder eine Antigeninjektion und in der darauffolgenden Woche Kaninchen Nr. 12 täglich subkutan 10 mg, Kaninchen Nr. 8 und 10 intravenös 5 mg Pilocarpin. hydrochlor. Die Agglutinationsprüfung am 14. X. ergab:

Tabelle 19.

Datum	Verdünnung	Nr. 8 intravenös	Nr. 10 intravenös	Nr. 12 subkutan	Nr. 9 Kontrolle
14. X.	1:160	+	+	+	+
	1:320	+	+	+	+
	1:640	+	+	+	+
	1:1280	+	+	+	+
	1:2560	+	0	+	+
	1:5120	+	0	+	+
	1:10240	0	0	0	+
	1:20480	0	0	0	+
	1:40560	0	0	0	0

Auch hier weist das Kontrolltier einen höheren Agglutiningehalt auf als die mit Pilokarpin behandelten.

Versuch 6.

Sechs Kaninchen erhielten am 20. X. Typhusbakterien, nachdem die normale Agglutination festgestellt wurde (Tabelle 20).

Tabelle 20.

Datum	Verdünnung	Körpergewicht					
		Nr. 21 2,10 kg	Nr. 22 2,55 kg	Nr. 24 2,90 kg	Nr. 23 2,25 kg	Nr. 25 2,75 kg	Nr. 26 2,85 kg
		Kontrolltiere			Versuchstiere		
20. X.	1:5	+	+	+	+	+	0
	1:10	+	+	+	+	+	0
	1:20	+	+	0	0	+	0
	1:40	+	0	0	0	0	0

In der darauffolgenden Woche erhielten die Tiere Nr. 23—26 intravenös täglich 2 mg Pilocarpin. hydrochlor. Die Agglutinationsprüfung am 28. X. ergab folgendes:

Tabelle 21.

Datum	Verdünnung	Kontrolltiere			Pilokarpintiere		
		Nr. 21	Nr. 22	Nr. 24	Nr. 23	Nr. 25	Nr. 26
28. X.	1:80	+	÷	+	+	+	+
	1:160	+	+	+	+	+	+
	1:320	+	+	+	+	+	+
	1:640	+	+	+	+	+	+
	1:1280	+	+	+	+	+	+
	1:2560	+	+	+	+	+	0
	1:5120	0	+	0	0	+	0
	1:10240	0	0	0	0	0	0

Zwischen dem Kontrolltier Nr. 22 und dem Pilokarpintier Nr. 25 ist kein Unterschied festzustellen, auch der normale Agglutiningehalt beider Tiere vor der Antigeninjektion war der gleiche. Die übrigen Tiere zeigen geringfügige Unterschiede.

28. X. bei allen Tieren eine 2. Antigeninjektion. Tier Nr. 21 und 24 (Kontrolltiere) starben in den nächsten Tagen. Tier Nr. 23, 25 und 26 erhielten in der darauffolgenden Woche täglich 10 mg Pilocarpin. hydrochlor. intravenös. Am 4. XI. ergab die Agglutinationsprüfung folgendes:

Tabelle 22.

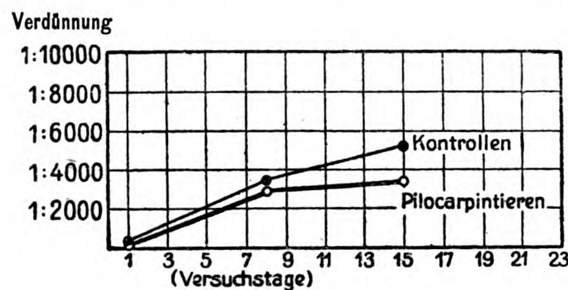
Datum	Verdünnung	Kontrolltier Nr. 22	Versuchstiere Nr. 23	Nr. 25	Nr. 26
4. XI.	1:160	+	+	+	+
	1:320	+	+	+	+
	1:640	+	+	+	+
	1:1280	+	+	+	+
	1:2560	+	+	+	+
	1:5120	+	0	+	0
	1:10240	0	0	0	0

Auch hier zeigt das Kontrolltier Nr. 22 gegenüber dem Pilokarpintier Nr. 25 keinen Unterschied des Agglutiningehaltes. Am 4. XI. erhielten die Tiere eine 3. Antigeninjektion und in den nächsten Tagen Tier Nr. 23, 25 und 26 je 5 mg Pilocarpin. hydrochlor. intravenös. Am 8. XI. Tier Nr. 23 und 25 je 10 mg Pilocarpin. hydrochlor. intravenös. Tier Nr. 26 15 mg. Das Kontrolltier erhielt 1 ccm phys. NaCl. Die Agglutinationsprüfung des vor und nach der Pilokarpinzufuhr und 1 Stunde später entnommenen Blutes zeigte folgendes:

Tabelle 23.

Datum	Verdünnung	Vor der Injektion Nr. 22 Kontrolle	Nr. 23 Versuchstiere	Nr. 25	Nr. 26	Nach der Injektion Nr. 22 Kontrolle	Nr. 23 Versuchstiere	Nr. 25	Nr. 26
8. XI.	1:160	+	+	+	+	+	+	+	+
	1:320	+	+	+	+	+	+	+	+
	1:640	+	+	+	+	+	+	+	+
	1:1280	+	+	+	+	+	+	+	+
	1:2560	+	+	+	+	+	+	+	+
	1:5120	+	+	+	0	0	+	0	0
	1:10240	0	0	0	0	0	0	0	0

Wenn wir die Mittelzahlen aus den vorhergehenden Tabellen in ein Koordinatensystem eintragen, wie in Kurve 1 (vgl. Kurve 2), so



Kurve 2.

sehen wir, daß ein Einfluß des Pilokarpins auf den Antikörpergehalt des Serums nicht festzustellen ist.

Wir haben im vorstehenden versucht, eine vollkommen objektive Darstellung unserer Versuche zu geben. Wir glauben, daß sie weder für das Atropin noch für das Pilokarpin eine regelmäßige und deutliche Beeinflussung der Agglutininbildung ergeben. Wenn auch damit die Resultate von Salomonsen und Madsen nicht widerlegt sind, weil diese Autoren an einem Pferd experimentiert haben und wir an Kaninchen, so mahnen sie doch zur Vorsicht in der Verallgemeinerung der Ergebnisse dieser Autoren. Insbesondere ist es uns nicht gelungen, durch Pilokarpin eine Steigerung der Agglutininbildung hervorzurufen, während man aus unseren Versuchen vielleicht den Schluß ziehen könnte, daß das Atropin eine Abnahme der Agglutininbildung hervorruft. Es ist zu beachten, daß das, was wir Agglutinin nennen, vielleicht gar kein Körper ist im Sinne der Chemie, wie die aus den Drüsen der Magenschleimhaut sezernierte Salzsäure, deren Sekretion wir durch Atropin und Pilokarpin beeinflussen können, sondern eine physikalische Änderung des Serums.

XII.

Aus der Medizinischen Klinik zu Heidelberg.

Über die Beeinflussung des Gesamtstoffwechsels und des Eiweißumsatzes beim Warmblüter durch operative Eingriffe am Zentralnervensystem.

II. Mitteilung.

Von

H. Freund und E. Grafe.

In einer früheren Mitteilung[1]) war an einem Versuchsmaterial, das 23 Kaninchen und 7 Hunde umfaßte, eine bisher unbekannte Abhängigkeit des Eiweißstoffwechsels vom Nervensystem dargetan worden. Die Durchschneidung des Halsmarkes, die für unsere damaligen Zwecke zur operativen Ausschaltung der Wärmeregulation vorgenommen wurde, hatte gleichzeitig die Folge, daß hungernde Hunde mit durchschnittenem Halsmark im Gegensatz zu normalen Hungerhunden auch bei längeren Hungerperioden Tagesmengen von Stickstoff im Harn ausschieden, die 2—3mal so hoch waren als in der Norm. Die gleichzeitige Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels hatte ergeben, daß bei solchen künstlich poikilothermen Tieren die aus der Eiweißverbrennung stammenden Wärmemengen etwa 20—30% der Gesamtenergienproduktion ausmachten, während bei normalen Hungerhunden das Eiweiß meist nur mit 10—12%, wohl nie über 15%, an der Deckung des Gesamtenergiebedarfs teilnimmt.

In den letzten Jahren (1919—1921) haben wir das Material vermehrt und verfügen jetzt über Versuchsreihen an weiteren 10 Hunden, die nach Durchschneidung des Rückenmarks in verschiedenen Höhen längere Zeit (bis zu 28 Tagen) beobachtet wurden. Es handelte sich dabei zunächst um die weitere Sicherstellung der bereits bekannten

---

1) Freund und Grafe, Pflügers Archiv 1917, Bd. 168, S. 1.

Erfahrungen über das Verhalten der Wärmeregulation und des Gesamtstoffwechsels solcher Tiere; vor allem aber mußte die Frage nach der Veränderung des Eiweißstoffwechsels wegen ihrer prinzipiellen Bedeutung genauer analysiert werden.

Die Versuchsanordnung deckt sich mit der früher beschriebenen; leider sind wir aus Gründen der Raumersparnis gezwungen, auf eine vollständige Wiedergabe unserer Versuchsprotokolle, die sich über fast 200 Versuchstage erstrecken, zu verzichten. Wir müssen uns damit begnügen, in Tabelle 7 (Anhang) nur ein Beispiel für die Anlage und die Registrierung der Versuche mitzuteilen. Die anderen Tabellen stehen zur Einsicht zur Verfügung.

Im folgenden sollen die Ergebnisse für die einzelnen in Betracht kommenden Punkte getrennt besprochen und an Beispielen belegt werden.

I.

Die früher beschriebenen Störungen der Wärmeregulation durch Durchschneidungen des Rückenmarks und die absolute Höhe, die der Stoffwechsel nach Halsmarkdurchschneidungen hat, finden in den neuen Erfahrungen eine weitere Ergänzung. Wie früher von Freund und Straßmann[1]) und Freund und Grafe[2]) ausgeführt wurde, ist die Art der Regulationsstörung verschieden, je nachdem die Durchschneidungsstelle in das Brustmark, und zwar bis hinauf in das erste Segment gelegt wird, oder in das unterste Halsmark. Die Brustmarkdurchschneidung bedingt leichtere Unterkühlbarkeit bei völlig normaler Widerstandsfähigkeit gegen Überhitzung; sie läßt die Fieberfähigkeit unverändert, und die regulatorische Steigerung des Stoffwechsels bei Außentemperaturen, die gerade noch nicht zur Unterkühlung führen, ist sehr beträchtlich (bis zum Doppelten der Norm). Innerhalb einer bestimmten Gradzahl der Außentemperatur — innerhalb etwa 8—12° C — verhält sich die Körpertemperatur solcher Tiere normal. Es sei vorweggenommen, daß auch die Beteiligung des Eiweißumsatzes am Gesamtstoffwechsel völlig der Norm entspricht. Demgegenüber geht bei der Halsmarkdurchschneidung die Widerstandsfähigkeit nicht nur gegen Unterkühlung, sondern auch gegen Überhitzung verloren. Die Folge ist, daß die Körpertemperatur infolge der Halsmarkdurchschneidung zu einer Funktion der Außentemperatur wird, die so gewählt werden kann, daß das Tier seine Normaltemperatur hat. Die Höhe der Außentemperatur,

1) Freund und Straßmann, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 1.

2) Freund und Grafe, Ebenda 1912, Bd. 70, S. 135.

die nötig ist, um ein solches künstlich poikilothermes Tier auf normale Körpertemperatur einzustellen, hängt von einer Reihe individueller Faktoren ab (Größe, Behaarung, Ernährungszustand usw.). Die Körpertemperatur ist zu einer Funktion der Außentemperatur geworden und die Fieberfähigkeit geht dabei verloren. Hieraus folgt und ist mehrfach bewiesen, daß solche Tiere auf rein zentral angreifende pyretische Stoffe nicht mehr fiebern können[1]); im Gegensatz zu den Folgen der Brustmarkdurchschneidung kann nach Halsmarkdurchschneidung z. B. das Wärmestichfieber und das Fieber nach einer Reihe von Infektionen nicht erzeugt werden. Wohl aber muß bei gleich gehaltener Außentemperatur, die so gewählt ist, daß das künstlich hergestellte Verhältnis von Wärmeabgabe zu der Wärmebildung des Tieres die Körpertemperatur normal läßt, diese immer dann ansteigen, wenn durch rein periphere Einwirkungen der Stoffwechsel gesteigert wird. Solche Temperatursteigerungen, die mit dem eigentlichen Fieber nicht mehr in Parallele zu setzen sind, treten auf nach Fütterung infolge der spezifisch-dynamischen Wärmesteigerung, nach Adrenalin und nach manchen Giften, z. B. Salizylsäure; und ebenso ist die temperatursteigernde Wirkung des Tetrahydronaphthylamins, sowie vielleicht einiger, anscheinend seltenen Infektionen bei solchen künstlich poikilothermen Tieren nur so zu verstehen, daß die Gifte direkt auf die Sympathicusendigungen (Isenschmid) bzw. die Stätten des Stoffwechsels einwirken; nach der Halsmarkdurchschneidung kommen die peripheren Anteile ihres Wirkungskomplexes, die sonst durch die gleichzeitige Wirkung auf das Wärmezentrum überdeckt sind, klar zur Geltung. Die Richtigkeit dieser Auffassung wird dadurch bewiesen, daß die Salizylsäure[2]), die beim normalen Tier als zentral wirkendes Antipyretikum die Temperatur herabsetzt, beim künstlich poikilothermen Tier durch periphere Stoffwechselsteigerung die Körpertemperatur steigen läßt. Auch an unserem neuen Material zeigt sich, daß das Verhalten der Körpertemperatur bei verschiedener Außentemperatur den Vergleich mit poikilothermen Tieren zuläßt. Nicht ganz so einfach steht es aber mit der Abhängigkeit der Gesamtwärmebildung von der Außentemperatur. Wohl gilt für kleine Tiere, und vor allem für das Kaninchen, voll der Satz, daß wie die Körper-

1) Isenschmid und Krehl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 109. — Freund, Ebenda 1913, Bd. 72, S. 304. — Citron und Leschke, Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 14, S. 379. — Freund und Grafe, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1916, Bd. 121, S. 36. — Isenschmid, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 85, S. 271.

2) Isenschmid, Ebenda 1913, Bd. 75, S. 10.

Tabelle 1.

Beispiele für die Wirkung von Zuckerdarreichung, Suprarenininjektion, sowie Gegenregulation auf Temperatur und Gesamtstoffwechsel.

Versuchs-tier	Datum	Art des Versuchs	Außen-tempe-ratur in °	Körper-tempe-ratur in °	CO_2 in 12 Stunden	O_2 in 12 Stunden	R.-Qu.	Bemerkungen
Nr. 6	27./28. III.	Tag: (100 g Zucker)	23	38—39,2	71,4	80,5	0,8869	Ein Anstieg des O_2 um etwa 12% und der CO_2 um etwa 30% gegen den normalen Hungerverbrauch läßt die Körpertemperatur um 1,2° steigen. Der Normaltag zeigt die Poikilothermie in Körpertemperatur und Stoffwechsel bei verschiedener Außentemperatur.
Flora	1919	Nacht: —	23	38,5	61,4	76,6	0,8021	
	29./30. III.	Tag: (normal)	23	38	53,8	71,7	0,7496	
	1919	Nacht: —	22	37,3	45,3	56,05	0,8078	
Nr. 12	23./24. X.	Tag: (normal)	23,5	38,6	37,1	51,60	0,7196	Die Suprarenineinspritzung läßt den O_2 um etwa 20%, die CO_2 um etwa 22% ansteigen; dabei geht die Körpertemperatur um 0,7° in die Höhe. Der letzte Normalversuch zeigt bei sinkender Außentemperatur ein paralleles Absinken von Körpertemperatur und Stoffwechsel.
Ida	1920	Nacht: —	23,4	38,4	31,6	43.29	0,7303	
	24./25. X.	Tag: (normal)	24,3	38,7	37,3	50,4	0,7398	
	1920	Nacht: —	24,2	38,4	30,7	42,8	0,7181	
	25./26. X.	Tag: (1 mg Suprarenin)	24,2	38,4—39,1	44,7	61,6	0.7252	
	1920	Nacht: —	22	37,9	35,7	47,1	0,7570	
	26./27. X.	Tag: (normal)	24,2	39,1	42,1	58,6	0,7180	
	1920	Nacht: —	22	37,9	32,0	44,5	0,7186	
Nr. 9	28./29. XI.	Tag: (1 mg Suprarenin)	27	38,4—40,4	76,2	105,7	0,7206	Während an allen Versuchstagen bei sinkender Außentemperatur auch die Körpertemperatur sinkt, geht nur an dem letzten Normaltage auch der Stoffwechsel entsprechend herunter; dagegen zeigen die beiden anderen Normaltage eine gegenregulatorische Steigerung des CO_2 um etwa 16%, des O_2 um etwa 20%. An den Tagversuchen mit Zuckerfütterung steigt die CO_2 um etwa 35%, der O_2 um etwa 22%. Hier genügt die gleiche Steigerung des O_2, um die Körpertemperatur um etwa 0,5° zu erhöhen; in den Regulationsversuchen sinkt trotz der Gegenregulation die Körpertemperatur. Suprarenin steigert die Temperatur um 1,0°, entsprechend einem Anstieg des CO_2 um etwa 30% und des O_2 um etwa 50%.
Tommy	1919	Nacht: —	23	37,4	80,0	111,9	0,7152	
	29./30. XI.	Tag: (normal)	29,5	38,0	48,6	64,6	0,7521	
	1919	Nacht: —	26	36,4	56,5	80,1	0,7042	
	30. XI. bis	Tag: (normal)	29,5	38,6	48,8	68,4	0,7137	
	1. XII. 1919	Nacht: —	26	37,5	56,1	78,0	0,7190	
	2./3. XII.	Tag: (150 g Zucker)	28	39,0	65,5	79,3	0,8264	
	1919	Nacht: —	25	36,7	53,5	67,6	0,7921	
	3./4. XII.	Tag: (150 g Zucker)	28	37,6—39,1	65,8	72,9	0,9016	
	1919	Nacht: —	25	36	52,1	62,5	0,8330	
	4./5. XII.	Tag: (normal)	28	38,6	54,4	72,0	0,7463	
	1919	Nacht: —	25,5	36,2	48,1	65,7	0,7318	

wärme, so auch der Stoffwechsel nach oben und nach unten der Außentemperatur folgt, d. h., daß die chemische Gegenregulation gegen Abkühlung nicht mehr nachweisbar ist. Aber unter unserem neuen Material finden sich doch einige beachtenswerte Ausnahmen, die besprochen werden müssen. Während nämlich bei allen Tieren nach der Halsmarkdurchschneidung das Verhalten der Körpertemperatur im Regulationsversuch völlige Poikilothermie, d. h. leichtere Unterkühlbarkeit und leichtere Überhitzbarkeit zeigte, und bei der Mehrzahl auch der Stoffwechsel bei tieferer Außentemperatur niedriger war, als bei höherer, haben wir diesmal an einigen Hunden, wenn auch nicht in allen Versuchen, bei Verminderung der Außentemperatur nicht die zu erwartende und der Regel entsprechende Herabsetzung, sondern eine Steigerung der Verbrennung im Stoffwechselversuch gefunden, obwohl dabei die Körpertemperatur sank.

Das war um so überraschender, weil die prozentual gleiche oder sogar geringere Steigerung der Verbrennungen, wie wir sie durch Adrenalin oder durch Fütterung erhielten, bei den einen Tieren ausreichte, um bei gleich gehaltener Außentemperatur die Körpertemperatur zu erhöhen, während bei einzelnen anderen im Regulationsversuch die Unterkühlung durch entsprechend vermehrte Wärmebildung nicht vermieden werden konnte. Die Deutung ist wohl darin zu suchen, daß die künstlich hervorgerufene Steigerung der Verbrennungen durch Adrenalin oder Fütterung sich auf wenige Stunden konzentriert und in dieser Zeitspanne den Stoffwechsel pro Stunde prozentual sehr viel höher ansteigen läßt, als es bei der Berechnung auf 24 Stunden, wie sie sich aus unseren langfristigen Versuchen ergab, zum Ausdruck kommt.

Daß bei der Halsmarkdurchtrennung in den untersten Segmenten Reste von chemischer Regulation erhalten bleiben, darf an sich nicht wundernehmen, wenn wir überlegen, daß der Schnitt unterhalb oder in der Cervikalanschwellung liegt und daher ein Teil der Oberextremität noch mit dem Zentrum in Verbindung bleibt; bei Abkühlung trat auch in diesen Muskelgruppen häufig sichtbares Kältezittern ein. Als weiterer Weg, der vom Wärmezentrum zur Peripherie leitet, bleibt ferner die Bahn der Vagi[1]) erhalten, deren Bedeutung für die chemische Regulation beim Kaninchen früher beschrieben wurde. Möglicherweise ist aber überhaupt die Höhe des Austrittes der in Betracht kommenden Nervenbahnen aus dem Rückenmark individuell variabel. Immerhin bleibt es unverständlich, daß in den oben an-

1) Freund, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 72, S. 295.

geführten Versuchen eine nicht unbeträchtliche gegenregulatorische Steigerung des Stoffwechsels nicht ausreicht, um die Körpertemperatur normal zu halten. Das einzige, worin möglicherweise ein gewisser Erfolg der chemischen Regulation zum Ausdruck kommt, ist das langsamere Sinken der Körpertemperatur bei Abkühlung; doch ist auch das nicht immer sicher festgestellt.

Ähnliche individuelle Schwankungen zeigt auch die absolute Höhe, die der Stoffwechsel nach der Halsmarkdurchschneidung hat. Wenn wir die Höhe der Wärmebildung vergleichen, die unsere Hunde bei annähernd gleicher Gradzahl der Körpertemperatur und der Außentemperatur im normalen Zustand und nach der Halsmarkdurchschneidung hatten, so zeigen sich dabei auch erhebliche Abweichungen, wie die folgende Zusammenstellung zeigt, die der Haupttabelle 3 entnommen ist.

Tabelle 2.

Übersicht über das Verhalten der Wärmeproduktion nach Halsmarkdurchtrennung.

Versuchstier	Gesamtkalorien		Kalorien pro Kilo		Kalorien aus mehrverbrannten Eiweiß pro Kilo
	normal	nach Halsmarkdurchschneidung	normal	nach Halsmarkdurchschneidung	
2. H. F_2	490	724	37	53	etwa 10
6. Flora	807	732	55	65	» 12
9. Tommy	903	683	54	54	0
10. Strick	661	778	46	66	» 6
12. Ida	489	454	50	57	» 4
13. Bella	548	504	48	48	» 6
14. Hermine	534	865	41	70	» 3
Durchschnitt	633	677	47	59	etwa 6

Im allgemeinen läßt sich darüber sagen, daß entsprechend der Körpergewichtsabnahme die Gesamtkalorienzahl pro Tier tiefer ist als in der Norm, daß aber bei drei Tieren eine Steigerung der Kalorienproduktion sich findet. Bei der Betrachtung der Kalorienproduktion pro Kilo sieht man dagegen fast durchgängig nach der Halsmarkdurchschneidung höhere Werte, im Durchschnitt sind es etwa 25%. Bei dieser Zahl ist zu bedenken, daß in der Regel normalerweise bei sehr lange fortgesetztem Hunger die Wärmeproduktion pro Gewichtseinheit absinkt, so daß tatsächlich auch die Steigerung der Gesamtverbrennungen eine recht erhebliche ist. Die später zu besprechende Steigerung der täglichen Stickstoffausscheidung läßt aber erkennen, daß die Mehrauscheidung des N pro Kilo bei Hals-

markdurchschneidung manchmal ausreicht, um den Kalorienzuwachs als Ausdruck gesteigerter Eiweißverbrennung auffassen zu lassen. Es ist dies allerdings keineswegs die Regel. Ein Zusammenhang zwischen absoluter Höhe der Kalorienproduktion und dem übrigen Verhalten des Regulationsvermögens der einzelnen Tiere findet sich nicht. Daß wir auch im Verhalten der Gesamtkalorienproduktion keine allgemein gültige Regel aufstellen können, spricht noch mehr dafür, daß die ganze Frage des nervösen Mechanismus der chemischen Regulation durch individuelle Besonderheiten — möglicherweise anatomischer Natur — kompliziert wird.

II.

Neben diesen Beobachtungen, die im wesentlichen die früheren Befunde bestätigen, aber daneben auch gewisse Abweichungen vom Typus kennen gelehrt haben, war die Hauptaufgabe unserer Versuche die weitere Sicherstellung und möglichste Klärung der Veränderungen des Eiweißstoffwechsels nach Halsmarkdurchschneidung. Die früheren Mitteilungen bezogen sich großenteils auf hungernde Kaninchen, bekanntlich für Untersuchungen des Eiweißstoffwechsels wenig geeignete Tiere. Die Hundeversuche waren nicht zahlreich genug und dadurch beeinträchtigt, daß die Tiere meist schon 5—6 Tage nach der Operation dazu verwandt wurden, um die Wirkung von Infektionen auf den Eiweißstoffwechsel solcher Tiere zu studieren, die ihrer zentralen Wärmeregulation beraubt waren[1]). Es hatte sich dabei für Infektionen mit Trypanosomen und mit Bac. sui pestifer ergeben, daß die Temperaturkurve unbeeinflußt blieb, und daß keinerlei Anzeichen eines auf direkter Zellschädigung beruhenden toxogenen Eiweißzerfalls nachweisbar waren, während die infizierten normalen Kontrolltiere hohe Temperaturen und sehr hohe Stickstoffmehrausscheidung im Urin zeigten[2]).

Die Tabelle 3 gibt eine Übersicht über das gesamte vorliegende Material. Die Werte für die Stickstoffausscheidung und die Kalorienproduktion sind Durchschnittszahlen für die einzelnen Versuchsperioden, berechnet aus allen den Versuchstagen, an denen normale Versuchsbedingungen vorlagen. Ausgelassen sind dabei die Tage, an denen wir experimentell auf den Stoffwechsel einzuwirken versuchten (Fütterung, Regulationsversuche, u. a. m.) oder an denen der Zustand der Tiere von der Norm abwich (Zustand der Wunde, der

1) Grafe und Freund, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1916, Bd. 121, S. 36.
2) Dieselben, a. a. O.

Tabelle

Übersichstabelle über

Versuchstier	Art des Versuchs	Körpergewicht in kg	Hungerperiode	Kalorien	
				pro die	pro kg
1. H. F_1	7. Halssegment durchschnitten	16,5—14,8	2.—7. Hungertag	914	75
2. H. F_2	a) Normal	14,0—12,5	3.—8. »	490	37
	b) 7. Halssegment durchschnitten	15,1—12,0	3.—9. »	724	53
3. H. F_3	6. Halssegment durchschnitten	12,5—10,5	3.—7. »	—	—
4. H. F_5	7. Halssegment durchschnitten	16,3—14,0	2.—6. »	1095	72
5. H. F_7	7. Halssegment durchschnitten	11,6—9,7	2.—9. »	694	66
6. Flora	a) Normal	15,1—14,3	2.—4. »	807	55
	b) 7. Brustsegment durchschnitten	14,3—12,6	5.—13. »	1060	79
	c) 8. Halssegment durchschnitten	12,6—9,9	14.—24. »	732	65
7. Tilly	a) Normal	12,6—11,5	3.—8. »	510	42
	b) 2. Brustsegment durchschnitten	12,3—10,7	3.—7. »	1180	103
8. Lotte	a) Normal	7,6—6,2	3.—8. »	412	60
	b) 2. Brustsegment durchschnitten	6,3—6,0	4.—7. »	649	106
9. Tommy	a) Normal	18,3—15,0	3.—9. »	903	54
	b) 4. Brustsegment durchschnitten	18,3—16,3	3.—7. »	1039	62
	c) 2. Brustsegment durchschnitten	16,2—13,7	8.—14. »	1290	86
	d) 7. Halssegment durchschnitten	13,7—11,8	15.—27. »	683	54
10. Strick	a) Normal	15,3—13,7	3.—10. »	661	46
	b) 2. Brustsegment durchschnitten	15,9—14,4	3.—8. »	944	62
	c) 7. Halssegment durchschnitten	12,7—11,2	12.—16. »	778	66
11. Flock	a) 3. Brustsegment durchschnitten	15,7—13,0	2.—6. »	741	51
	b) 6. Halssegment durchschnitten	13,0—13,3	7.—10. »	695	53
12. Ida	a) Normal	10,1—9.4	3. u. 4. »	489	50
	b) 5. Brustsegment durchschnitten	9,4—8,8	7.—9. »	521	58
	c) 7. Halssegment durchschnitten	8,8—7,2	11.—16. »	454	57
13. Bella	a) Normal	11,5—11,2	2. u. 3. »	548	48
	b) 7. Halssegment durchschnitten	11,2—10,1	5.—10. »	504	48
14. Hermine	a) Normal	13,0	3. »	534	41
	b) 7. Halssegment durchschnitten	12,6—12,3	5.—8. »	865	70
15. Molli	a) 2. Brustsegment durchschnitten	9,9—9,2	2.—6. »	595	62
	b) 7. Halssegment durchschnitten	9,2—8,4	8.—14. »	456	53

3.

die gesamten Versuche.

N-Ausscheidung pro die in g	N-Ausscheidung pro kg in g	Kalorien aus Eiweiß in %	Bemerkungen
10,1	0,65	28	Die Versuchstiere 1—5 sind in unserer früheren Arbeit bereits besprochen worden (Freund und Grafe, a. a. O.).
2,65	0,20	13	
7,84	0,58	25	
11,5	1,0	—	
10,87	0,72	26	
5,73	0,54	21	
3,78	0,26	12	Nach der Brustmarkdurchschneidung starker Anstieg der Kalorienproduktion, an der das Eiweiß sich in fast dem gleichen Verhältnis beteiligt wie im Normalversuch. Nach der Halsmarkdurchschneidung starke Vermehrung der N-Menge und der Kalorien aus Eiweiß.
6,07	0,45	14	
8,40	0,75	29	
3,8	0,31	18	Die hohe Brustmarkdurchschneidung führt zu den gleichen Veränderungen wie die tiefere in Versuch 6.
5,0	0,44	11	
2,43	0,34	15	Das Tier hatte nach der Operation Durchfälle und leicht erhöhte Temperatur (— 39,4°), wodurch sich die leichte Erhöhung der N erklärt.
4,28	0,71	17	
5,49	0,33	15	In der Normalperiode sehr hohe N-Ausscheidung. Nach den beiden Brustmarkdurchschneidungen gehen die Eiweißkalorien allmählich herunter (von 16% auf 9%) und nach der Halsmarkdurchschneidung sprunghaft in die Höhe, trotz der sehr langen Hungerperiode.
6,54	0,38	16	
4,85	0,33	10	
4,20	0,33	16	
3,33	0,23	12	Verhalten wie bei Tier 6; jedoch ist die Gesamtkalorienproduktion nach der Halsmarkdurchschneidung höher als im Normalversuch.
2,68	0,18	7	
5,18	0,44	18	
3,62	0,25	12	Die Steigerung der N-Ausscheidung und der Eiweißkalorien durch die Halsmarkdurchschneidung ist deutlich.
5,92	0,45	22	
2,49	0,25	13	Wie Tier 10.
2,45	0,27	11	
3,25	0,41	19	
3,05	0,27	14	Wie Tier 11.
5,63	0,53	26	
2.88	0,22	13	Trotz der Steigerung der N-Ausscheidung bleibt die prozentuale Beteiligung des Eiweißes an der Kalorienproduktion gleich (vgl. die Wirkung der Brustmarkdurchschneidung bei Tier 6).
4,18	0,34	12	
3,16	0,33	13	Fällt ebenso wie Tier 14 gänzlich aus der Reihe.
2,20	0,25	12	

20*

Blase usw.). Hier ist besonders hervorzuheben, daß die ersten zwei Tage nach einer Chloroformnarkose abnorm hohe Stickstoffwerte im Urin zeigen und deshalb außer acht gelassen werden müssen. Das ist, wie uns Kontrollen zeigten, auch ohne Operation zu beobachten, wie längst bekannt[1]). Morphin-Äthernarkose störte aber die Versuche nicht. Die kleine Auszugtabelle 4 enthält alle aus unseren Versuchen berechneten Durchschnittswerte für die Stickstoffausscheidung pro Kilo und für die Kalorienproduktion aus Eiweiß in Prozenten der Gesamtwärmebildung. Sie zeigt klar, daß die Brustmarkdurchschneidung die prozentuale Beteiligung des Eiweißes an den Gesamtkalorien eher etwas zurückgehen läßt. Bei diesen Tieren ist stets die Wärmebildung durch die Anspannung der chemischen Regulation stark erhöht, aber an diesem erhöhten Stoffverbrauch beteiligt sich das Eiweiß in annähernd dem gleichen Verhältnis wie in der Norm. Das hat beim nervenintakten Tier früher schon Rubner[2]) festgestellt, und es scheint für eine stärkere Anspannung der chemischen Wärmeregulation charakteristisch zu sein, auch im Hungerzustand. Wenn dabei die Stickstoffausscheidung pro Kilo auch nach Brustmarkdurchschneidung höher ist als vorher, so ist das also nur der Ausdruck dafür, daß der gesamte Stoffwechsel bei diesen Tieren erhöht ist, und daß bei hungernden glykogenfreien Tieren für die Zwecke der Wärmeregulation die beiden noch zur Verfügung stehenden Brennstoffe: Eiweiß und Fett im gleichen Verhältnis herangezogen werden wie in der Norm.

Tabelle 4.

Übersicht über die Höhe des Eiweißumsatzes und dessen Beteiligung am Gesamtstoffwechsel.

Durchschnittliche Werte aus	für N pro Kilo	Für Kalorien aus Eiweiß in % der Gesamtkalorienproduktion
10 Normalversuchen	0,27	13,7
8 Brustmarkdurchschneidungen	0,39	12,4
10 Halsmarkdurchschneidungen	0,54	23
(12)[3]) »	(0,50)	(21)
7 Halsmarkdurchschneidungen in den ersten 10 Hungertagen	0,64	25
5 Halsmarkdurchschneidungen vom 10.—28. Hungertage	0,44	19

1) Vgl. Löwi in Noordens Handbuch der Path. d. Stoffwechs. 1907, Bd. 2.

2) Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung 1902, S. 172.

3) Die eingeklammerten Zahlen enthalten auch Tier 14 und 15 der Tabelle 3, bei denen die Halsmarkdurchneidung den Eiweißstoffwechsel unbeeinflußt ließ.

Ganz anders ist die Wirkung der Halsmarkdurchschneidung, wir sehen den Wert N pro Kilo auf das Doppelte und dabei den prozentualen Anteil des Eiweißes an der Kalorienproduktion fast ebenso stark ansteigen. Beide Zahlen geben noch nicht das richtige Bild für den Grad der Stoffwechseländerung; denn die Vergleichszahlen unserer Normalversuche entstammen den ersten 10 Hungertagen, die Versuche nach Halsmarkdurchschneidung dagegen oft wesentlich späteren Perioden des Hungerns, wo sicher beim Normaltier die Einschränkung des Eiweißverbrauchs erheblich größer gewesen wäre, als in unseren Vergleichszahlen aus der ersten Hungerzeit. Wenn wir aus unserer Tabelle die sieben Versuche, in denen die Halsmarkdurchschneidung in die erste Dekade des Hungerns fällt, mit den fünf anderen vergleichen, die aus späteren Zeiten der Hungerperiode stammen, so sind die Werte für die ersteren 0,64 g Stickstoff pro Kilo und 25% Kalorien aus Eiweiß gegen 0,44 g Stickstoff pro Kilo und 19% Kalorien aus Eiweiß in der späteren Hungerperiode. Daraus erhellt die Bedeutung des Ernährungszustandes der Tiere für die steigernde Wirkung der Halsmarkdurchschneidung auf den Eiweißabbau, und zugleich wird dadurch der Einwand entkräftet, daß die hohen Stickstoffzahlen etwa der Ausdruck eines prämortalen Eiweißzerfalls sein können. Es hängt offenbar von dem Vorrat an verfügbarem Eiweiß ab, ob die Stoffwechselveränderung sich deutlich ausbilden kann, worüber später mehr zu sagen sein wird.

Die Zusammenstellung unserer Versuche gibt des weiteren eine klare Antwort auf die Frage, an welcher Stelle die in Betracht kommenden Nervenbahnen durchtrennt werden müssen. Wir sehen die Veränderung des Eiweißstoffwechsels stets nach der Durchschneidung des 7. Halssegments auftreten und bei Tier 6 (Flora) sogar nach Durchschneidung des 8. Halssegments. Dagegen fehlt sie völlig bei den Tieren 7, 8, 9, 10 und 15, bei denen die Brustmarkdurchschneidung am 2. Brustsegment zu liegen kam. Auch hier ist also wie für das Regulationsvermögen der Tiere die kritische Durchschneidungsstelle diejenige, welche das ganze Brustmark, also wohl hauptsächlich die spinalen Sympathikuszentren, von höher gelegenen Zentren abtrennt. Wir sehen auch hier keinen allmählichen Übergang von der Norm zum Typus der Halsmarkdurchschneidung, sondern das Verhalten ändert sich sprunghaft, wenn die Durchschneidungsstelle vom 2. Dorsalsegment ins 8. Cervikalsegment gelegt wird. Da die gleiche Lokalisation des Schnittes sowohl die Wirkung auf den Eiweißumsatz hervorruft, als auch die chemische Regulation ausschaltet, so liegt die Annahme nahe, daß beide Wirkungen mit-

einander verknüpft sind. Durchaus im gleichen Sinne sprechen Versuche Freunds[1]), der bei Kaninchen mit gleichmäßig gehaltener Stickstoffausscheidung immer an den Tagen einen Anstieg des Harnstickstoffes um 30—70% fand, an denen er die Wärmeregulationszentren der Tiere durch Morphium und Antipyrin chemisch ausgeschaltet hatte. Während in unserer früheren Mitteilung auf Grund der Versuche an Kaninchen, deren Wärmeregulation durch die Kombination von Brustmark- und Vagusdurchschneidung ausgeschaltet war, die Frage noch offen bleiben mußte, ob der Stickstoffwechsel nach operativen Eingriffen am Nervensystem nur dann verändert ist, wenn die Eingriffe gleichzeitig das Wärmeregulationsvermögen aufheben, müssen wir ein solches Verhalten auf Grund des heute vorliegenden Materials als die Regel betrachten.

Nur die zwei Versuche, 14 und 15, fallen ganz aus der Reihe. Tier 14 war leicht überhitzbar, zeigte sich aber gegen Abkühlung erheblich widerstandsfähiger als unsere anderen Tiere. Leider ist mit Rücksicht auf die Durchführung der Stoffwechselversuche bei diesem Tier keine scharfe Prüfung des Regulationsvermögens vorgenommen worden. Es ist aber recht wahrscheinlich, daß es noch erheblich gegenregulierte, da es sich bei der Zimmertemperatur innerhalb der halben Stunde, die zum Verbinden und Katheterisieren notwendig war, nur um wenige Teilstriche abkühlte. Auch die ungewöhnlich starke Erhöhung des Gesamtstoffwechsels spricht dafür (vgl. Tabelle 3). Es zeigt also in seinem Verhalten die Symptome, wie wir sie sonst nach der Brustmarkdurchschneidung kennen, dabei ergab aber die Obduktion, daß die Schnittstelle am 7. Halssegment lag. Tier 15 bedurfte zur Einstellung seiner normalen Körpertemperatur sehr hoher Grade der Außentemperatur (etwa 29° C). Aus seinem Protokoll verdient Erwähnung, daß es etwa 3 Wochen, bevor wir es in den Versuch nahmen, Junge geworfen hatte. Die Obduktion ergab noch an Ovarien und Uterus neben einer starken Zystenbildung die Anzeichen des Partus. Ob damit das abweichende Verhalten des Tieres in Zusammenhang steht, ist natürlich in keiner Weise geklärt. Jedenfalls glauben wir vorläufig mit Rücksicht auf die Befunde an den anderen Tieren mit Halsmarkdurchschneidung die beiden letzten Versuche der Tabelle 3 als Ausnahme ansehen zu können. Auch hier muß die Frage offen bleiben, ob nicht etwa individuelle Abweichungen im anatomischen Verlauf der Nervenbahnen dabei eine Rolle spielen; diese Annahme hat zum mindesten vieles für sich.

---

1) Freund, Arch. f. exp. Pharm. u. Pathol. 1920, Bd. 7, 88, S. 216.

Es wäre nun von hohem Interesse gewesen, zu prüfen, ob sich nach Halsmarkdurchschneidung das Eiweißminimum bei überreichlicher Kohlehydraternährung gegen die Norm erhöhte. Wegen der Schwierigkeit der Fütterung der Tiere haben wir uns damit begnügen müssen, die Wirkung einmaliger Darreichung von 100—150 g Traubenzucker auf die Stickstoffausscheidung zu prüfen. Die folgende Tabelle zeigt, daß dabei der Eiweißabbau eingeschränkt werden kann.

Tabelle 5.

Wirkung von Zuckerfütterung auf die N-Ausscheidung und den prozentualen Anteil der Kalorien aus Eiweiß an der Gesamtkalorienproduktion nach Halsmarkdurchschneidung.

Versuchstier	Art des Versuchs	Hungertag	Tag nach Halsmarkdurchschneidung	Urinmenge	N pro die	N pro Kilo	Kalorien pro die	Kalorien pro Kilo	Kalorien aus Eiweiß in %
Tommy	Durchschnittszahlen der Hungertage	—	—	etwa 700	4,22	0,33	683	54	16
	Durchschnitt aus 2 Versuchstagen mit 150 g Zucker	22. und 23.	7. und 8.	900	3,38	0,30	730	65	12
Flora	Durchschnittszahlen der Hungertage	—	—	etwa 600	8,40	0,75	732	65	29
	Durchschnitt aus 2 Tagen mit 100 und 150 g Zucker	19. und 22.	5. und 8.	etwa 500	5,41	0,52	708	69	19

Eine sehr eigenartige Möglichkeit, den Eiweißverbrauch zu vermindern, fanden wir ferner in der subkutanen Einspritzung von Suprarenin. Während im intakten Hungertier Adrenalin zu einer beträchtlichen Erhöhung der Eiweißausscheidung führt, wie bekannt (Eppinger, Falta und Rüdinger u. a.[1])) und wie auch durch eigene Versuche bestätigt, bewirkt es nach Halsmarkdurchschneidung eher ein Absinken der abnorm hohen Harnstickstoffwerte, wie die folgenden Versuche zeigen.

Die Deutung dieser paradoxen Wirkung, die mit der ganzen Frage des nervösen Mechanismus des Eiweißstoffwechsels nahe verknüpft ist, ist recht schwierig. Die Versuche am normalen Hungertier, dessen Eiweißverbrauch gesteigert wird, sprechen dagegen, daß die Einschränkung des Eiweißabbaues nach der Halsmarkdurch-

1) Literatur b. Riedl, Innere Sekretion 1913 Bd. 1, S. 492.

Tabelle 6.

Einfluß des Suparenin auf die N-Ausscheidung hungernder Hunde nach Halsmarkdurchschneidung.

Versuchstier	Art des Versuchs	Urinmenge	N pro die
6. Flora	1. Vortag (Hunger)	610	8,86
	2. » »	930	9,09
	1 mg Suprarenin subkutan (Hunger)	475	5,73
	1. Nachtag (Hunger)	470	7,25
	2. » (100 g Zucker)	470	4,07
12. Ida	1. Vortag (Hunger)	430	1,90
	2. » »	494	1,79
	1 mg Suprarenin subkutan (Hunger)	310	1,44
	1. Nachtag	516	1,64
	2. »	330	2,18

schneidung mit der Blutzuckererhöhung erklärt werden darf; diese würde auch in den späteren Stadien des Hungers kaum nennenswert sein. Auch läßt sich eine vermehrte Zuckerverbrennung in unseren Versuchen ausschließen, da die respiratorischen Quotienten nicht nennenswert anstiegen (vgl. Tabelle 1). Eine Veränderung der Blutverteilung und damit sekundäre Einflüsse auf Wärmeabgabe und Stoffwechsel ist bei der Flüchtigkeit der Gefäßwirkung des Adrenalins und vor allem bei subkutaner Anwendung nicht sehr wahrscheinlich und jedenfalls nur sehr vorübergehend. Es bleibt daher kaum eine andere Deutung übrig, als daß beim intakten Tier die Steigerung des Eiweißabbaues durch Adrenalin von einem zentralen Angriffspunkt aus erfolgt. Solche zentralen Wirkungen des Adrenalins kennen wir vom Atemzentrum und vom Wärmezentrum. Die Halsmarkdurchschneidung würde den Weg vom Zentrum zur Peripherie versperren und damit müßte diese Wirkung ausbleiben. Wieso es trotz der durch Adrenalin beim poikilothermen Tier hervorgerufenen Steigerung der Gesamtwärmebildung, die zu dem oben beschriebenen Temperaturanstieg infolge peripherer Stoffwechselsteigerung führt, zu einem Absinken des Harnstickstoffes kommt, bleibt vorderhand unerklärt, zumal unsere Versuche zu wenig zahlreich sind und aus äußeren Gründen nicht fortgeführt werden können.

Aus unseren Versuchen ergibt sich die notwendige Annahme, daß der Eiweißstoffwechsel in einer Abhängigkeit vom Zentralnervensystem steht. Ein zentraler Regulationsmechanismus, wie wir ihn für den Kohlehydratstoffwechsel annehmen, wird auch für den Eiweiß-

stoffwechsel schon lange postuliert. Aschner[1]) sowie Leschke und Schneider[2]) denken an ein Eiweißzentrum im Zwischenhirn. Nach Leschke erfährt der Eiweißstoffwechsel durch Zwischenhirnreizung eine gewisse Hemmung. Der einzige, einigermaßen sichere Befund, der mit Reizungsversuchen gewonnen wurde, ist wohl der, daß durch Stiche in der Gegend des Zuckerstichs vermehrte Stickstoffausscheidung hervorgerufen werden kann[3]). Während positive Zuckerstiche oft, aber keineswegs regelmäßig, neben Glykosurie auch zu einer erhöhten Stickstoffausscheidung führen, glauben Brugsch und seine Mitarbeiter eine Trennung in der Lokalisation des Eiweißzentrums vom Zuckerzentrum vornehmen zu können; sie lokalisieren das Zentrum in die Medulla oblongata. Es ist keineswegs sichergestellt, ob es sich bei den positiv ausgefallenen Versuchen nicht lediglich um eine Beeinflussung von Leitungsbahnen handelt. Am wichtigsten für die ganze Frage des nervösen Mechanismus des Eiweißstoffwechsels ist die Wahrscheinlichkeit, daß die Leber nicht nur für das Glykogen, sondern auch für das Eiweiß ein Depot darstellt. Nach den neueren Arbeiten von Berg[4]), Stübel[5]) und Junkersdorf[6]) kann das Eiweißdepot in der Leber sowohl histologisch als auch physiologisch-chemisch als sichergestellt gelten. Damit ist für den Eiweißstoffwechsel durch die Auffindung eines lokalisierten Depots die Parallele zum Kohlehydratstoffwechsel gegeben. Stübel hat ferner gezeigt, daß das Depoteiweiß der Leber unter dem Einfluß des Adrenalin schwindet. Damit wird es auch wahrscheinlich, daß Nerveneinfluß die Bedingungen des Eiweißansatzes und Eiweißabbaues in der Leber reguliert. Wenn aber beim Kohlehydratstoffwechsel das Hirn fördernde Impulse ausgehen läßt, so muß nach unseren Versuchen der Eiweißabbau von höheren Zentren aus gehemmt werden. Fällt diese Hemmung infolge der Durchschneidung fort, so tritt die Störung ein, die oben beschrieben wurde. Die Annahme eines hemmenden Einflusses des Hirns auf den Stoffwechsel wurde schon von Cl. Bernard, Naunyn und Quincke, Goltz u. a. angenommen. Wie die Dinge im einzelnen liegen — vor allem von wo aus nach Wegfall zentraler Hemmungen

1) Aschner, Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 27.

2) Leschke und Schneider, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. 1918, Bd. 19, S. 58.

3) E. Michaelis, Ebenda 1913, Bd. 14, S. 255, vgl. auch Brugsch, Dresel und Lewy, Ebenda 1920, Bd. 21 und R. Presch und Ullmann, Zeitschr. f. d. ges. exper. Medizin 1921, Bd. 24, S. 214.

4) Berg, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 61, S. 428.

5) Stübel, Pflügers Arch. 1920, Bd. 185, S. 74.

6) Junkersdorf, Ebenda 1921, Bd. 186, S. 238 u. 254; Bd. 187, S. 269.

der Eiweißabbau gesteigert wird —, muß noch offen bleiben. Es war daran zu denken, daß etwa spinale Zentren unterhalb der kritischen Durchschneidungsstelle die Auslösung des gesteigerten Eiweißabbaues bewirken; in drei Versuchen wurden deshalb ganze Stücke des Dorsalmarkes von C 8 bis D 4 nach der Halsmarkdurchschneidung exstirpiert, ohne daß dadurch an dem Verhalten der Stickstoffausscheidung sich etwas änderte. Ferner kommt die Möglichkeit in Betracht, daß in der Bahn der Vagi, die ja bei unseren Tieren intakt ist, die fördernden Impulse für den Eiweißabbau verlaufen. Auch darüber können wir bisher nichts aussagen. Jedenfalls muß wohl auch für den Eiweißstoffwechsel die direkte nervöse Beeinflussung

An-

Tabelle

Hund Flora.

Versuchstag	Protokollnummer	Datum	Gewicht in kg	Versuchsperiode	Flüssigkeitszufuhr	°C Außentemperatur (Durchschnitt)	°C Körpertemperatur (Durchschnitt)	Versuchsdauer	Ventilationsgröße	CO_2 im Versuch
		1919								
1.	—	9.—10. III.	14,5	1. Hungertag	—	—	—	—	—	—
2.	375	10.—11. III.	15,1	2. » (1. Periode)	—	19,6	39,5	$10^h 10'$	6567	62,01.
3.	376	11.—12. III.	14,675	3. Hungertag	500 Ringer per Sonde	20,2	38,75	$20^h 00'$	13021	102,43
4.	377	12.—13. III.	14,25	4. »	500 Ringer per Sonde	19,75	38,75	$18^h 00'$	12738	87,78
5.	—	13.—14. III.	13,9	5. » Operationstag	—	20	39	—	—	—
6.	—	14.—15. III.	13,75	6. Hungertag 1. Tag nach Operation	500 Ringer per Sonde	—	—	—	—	—
7.	378	15.—16. III.	13,8	7. Hungertag	500 Ringer per Sonde	19,1	39,15	$22^h 30'$	13829	125,15

1) **Freund und Marchand**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 76, Am. J. of Phys. 1918, Bd. 46 und 1920, Bd. 51.

der Leber die gleiche Rolle spielen, wie sie für die zentrale Regulation des Zuckerstoffwechsels neuerdings bewiesen ist[1]).

Sicher ist wohl die Beziehung der Eiweißstoffwechselstörung zum Wärmeregulationsvermögen der Tiere. Davon sind unsere Versuche seinerzeit ausgegangen, und die Veränderung des Eiweißabbaues infolge der Abtrennung des gesamten Brustmarkes vom Zentrum ist bisher der einzig gesicherte Nachweis einer Stoffwechseländerung, die mit dem Verlust der chemischen Regulation parallel geht. Das hypothetische Eiweißzentrum und das Wärmezentrum sind also funktionell nahe miteinander verknüpft. Damit ist ein neuer Weg für das Verständnis der Stoffwechselvorgänge im Fieber gewiesen.

hang.

7.

März—April 1919.

O_2 im Versuch	CO_2 im Gesamt	O_2 im Gesamt	R.-Qu.	ccm Urinmenge pro 24 Stunden	N pro 24 Stunden	Gesamtkalorien pro 24 Stunden	Kalorien aus Eiweiß in % der Gesamtkalorien	Kalorien pro kg	N pro 1 kg	Bemerkungen
—	—	—	—	60	1,128	—	—	—	0,07276	—
46,0 l.	146,2 l.	179,2 l.	0,8158	335	4,376	858,4	12,7	56,8	0,2898	—
138,0	122,9	165,6	0,7422	500	3,942	780,4	12,6	52,0	0,2686	—
124,0	117,0	165,4	0,7079	510	3,018	782,7	9,6	54,9	0,2117	—
—	—	—	—	320	5,337	—	—	—	0,3840	Brustmark bei D_6—D_7 durchschnitten (gemäß dem Sektionsbefund); Morphin-Chloroform.
—	—	—	—	375	6,468	—	—	—	0,4703	—
172,0	133,6	183,5	0,7276	265	6,101	859,2	17,7	62,3	0,4421	Chloroformnachwirkung auf die N-Werte.

S. 324. — **Stewart**, Endocrinology 1921, Bd. 5, S. 283. — **Stewart und Rogoff**,

Versuchstag	Protokollnummer	Datum	Gewicht in kg	Versuchsperiode	Flüssigkeitszufuhr	°C Außentemperatur (Durchschnitt)	°C Körpertemperatur (Durchschnitt)	Versuchsdauer	Ventilationsgröße	CO_2 im Versuch
8.	379	16.—17. III.	13,9	8. Hungertag	500 Ringer per Sonde	20,8	38,9	$19^h 00'$	12795	113,78
9.	380	17.—18. III.	13,75	9. »	500 Ringer per Sonde	20,2	39,9 (max 40,1)	$16^h 24'$	11905	124,69
10.	381	18.—19. III.	13,27	10. »	700 Ringer per Sonde	20,6	39,6 (max 40)	$17^h 00'$	12248	119,42
11.	—	19.—20. III.	13,00	11. »	600 Ringer per Sonde	—	39,3	—	—	—
12.	382	20.—21. III.	12,85	12. »	700 Ringer per Sonde	14	39,0	$17^h 45'$	12699	135,14
13.	383	21.—22. III.	12,6	13. »	500 Ringer per Sonde	—	—	$17^h 30'$	12470	80,31
14.	—	22.—23. III.	11,85	14. » 2. Operationstag	—	29	37,8	—	—	—
15.	384	23.—24. III.	11,77	15. Hungertag	500 Ringer per Sonde	27	38,8	$9^h 30'$	6763?	41,66?
16.	385	24.—25. III.	11,55	16. »	700 Ringer per Sonde	25,5	38,5	$18^h 45'$	13402	83,82
17.	386	25.—26. III.	11,25	17. »	700 Ringer per Sonde	22,5	39,0	$16^h 30'$	13487	85,98
18.	387	26.—27. III.	10,82	18. »	700 Ringer per Sonde	22	etwa 39	$17^h 45'$	12259	90,88
19.	388	27.—28. III.	10,45	19. »	400 Ringer 300 Wasser per Sonde	23	38,5	$16^h 30'$	11700	91,06
20.	—	28.—29. III.	10,35	20. »	700 Ringer per Sonde	23	38,6	—	—	—
21.	389	29.—30. III.	10,275	21. »	700 Ringer per Sonde	23	37,8	$16^h 07'$	12149	70,03
22.	390	30.—31. III.	10,225	22. »	450 Wasser 250 Ringer 700 per Sonde	23	38,5	$18^h 30'$	13353	93,91
23.	391	31. III. bis 1. IV.	10,1	23. »	700 Ringer per Sonde	23	38,3	$15^h 30'$	11241	66,12
24.	392	1.—2. IV.	9,91	24. »	750 Ringer per Sonde	22,3	38,8	$19^h 00'$	13669	78,26

O_2 im Versuch	CO_2 im Gesamt	O_2 im Gesamt	R.-Qu.	ccm Urinmenge pro 24 Stunden	N pro 24 Stunden	Gesamtkalorien pro 24 Stunden	Kalorien aus Eiweiß in % der Gesamtkalorien	Kalorien pro kg	N pro 1 kg	Bemerkungen
160,0	143,7	202,0	0,7111	275	5,261	950,4	13,8	68,4	0,3699	—
170,0	182,5	248,8	0,7335	560	6,656	1170,4	14,2	85,1	0,4841	Fieber infolge eines Nahtabszesses in der Muskulatur.
165,0	168,6	233,0	0,7238	605	5,278	1099,1	12,0	82,8	0,3977	
—	—	—	—	660	7,964	—	—	—	0,6127	Fieberabfall.
184,0	182,7	248,8	0,7343	960	6,877	1169,6	14,7	91,0	0,5327	Regulationsversuch bei tiefer Temperatur.
113,0	110,2	156,0	0,7108	460	6,636	725,4	22,8	57,6	0,5266	Regulationsversuch bei hoher Außentemperatur; dabei überhitzt!!
—	—	—	—	450	9,883	—	—	—	0,8339	6./7. Halssegment durchschnitten. Nachwirkung des Chloroforms auf die N-Ausscheidung und die prozentuale Beteiligung des Eiweißes an der Kalorienproduktion.
57,38?	105,2	145,0	0,7259	390	9,076	664,2	34,1	56,4	0,7711	
115,0	107,4	147,2	0,7290	700	9,539	673,2	35,4	58,3	0,8258	
118,0	125,1	171,7	0,7286	610	8,857	792,9	27,9	70,5	0,7872	—
125,0	122,8	169,0	0,7271	930	9,088	779,4	29,1	72,0	0,8401	—
108,5	132,4	157,9	0,8390	485	6,747	749,1	22,5	75,7	0,6459	100 g Zucker.
—	—	—	—	475	5,733	—	—	—	0,5540	1 mg Suprarenin.
90,0	104,3	134,1	0,7782	470	7,252	622,2	29,1	60,6	0,7058	—
106,0	121,9	137,5	0,8863	420	4,070	665,9	15,3	65,1	0,3981	150 g Zucker.
89,5	102,3	138,6	0,7387	660	5,257	646,8	20,3	64,2	0,3285	—
99,0	98,86	125,0	0,7905	570	12,18	560,6	54,3	56,6	1,228	»Prämortaler« Eiweißzerfall.

Ein Versuch, das Tier aufzufüttern, mißlingt in den folgenden Tagen. Zur Aufrechterhaltung der Normaltemperatur sind immer höhere Außentemperaturen erforderlich. Tod am 7. V. 1919, am 30. Versuchstage, also am 17. Tage nach der Halsmarkdurchschneidung. (Die Operationsstellen sind nach dem Sektionsbefund angegeben.) Sektion am 7. V. 1919 (kurz nach dem Tod): großes, stark abgemagertes Tier, mehrere z. T. recht große Dekubitalgeschwüre mit weiten Abszeßhöhlen. Fettpolster mäßig, aber noch keineswegs ganz geschwunden. Lungen, abgesehen von etwas Stauung, normal, insbesondere keine Abszesse, keine pneumonischen Infiltrationen. Leber sehr groß, mit starker Stauung, Milz auch etwas vergrößert. Deutliche, leicht hämorrhagische membranöse Cystitis. Nierenbecken frei. Rückenmark an zwei Stellen völlig durchtrennt, klafft in der Breite eines Segmentes. Untere Durchschneidungsstelle am 7. Dorsalsegment, Erweichung etwa bis zum 6. Obere Durchschneidung am 1. Dorsalsegment. 8. Cervikalsegment steht noch mit seinen Wurzeln, erweist sich mikroskopisch aber als erweicht (Prof. Groß).

XIII.

Aus der Pädiatrischen Klinik zu Niigata, Japan.

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Tetrodontoxins (»Fugugift«).

Von

Prof. Dr. K. Iwakawa und S. Kimura.

Einleitung.

Die starke Giftigkeit der verschiedenen Arten von Tetrodon, Igelfische, japanisch »Fugu« genannt, ist in Japan schon seit langem allgemein bekannt. Dennoch wird das Fleisch dieses Fisches wegen seines eigentümlichen Wohlgeschmackes von gewissen Teilen des Volkes sehr geschätzt und mit Vorliebe genossen. Die alte Erfahrung des Volkes hat gelehrt, daß die Vergiftung durch diese Fische durch wiederholtes Abgießen des zum Kochen verwendeten Wassers vermieden werden kann. Auch späterhin ist es durch Experimente erwiesen worden, daß das Gift dieses Fisches im Wasser sehr leicht löslich ist und sich hauptsächlich in den Eingeweiden, besonders in den Ovarien des Fisches findet. Doch kommen hier die tödlichen Fuguvergiftungen heute noch ziemlich häufig vor.

Über die biologische Wirkung dieses Fisches ist zuerst von K. Osawa[1]) berichtet worden. Er teilte mit, daß das Gift eine kurareähnliche Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen ausübt. M. Miura und K. Takesaki[2]) kamen in ihren Untersuchungen zu ähnlichen Resultaten. Später haben D. Takahashi und Y. Inoko[3]) an verschiedenen Tieren sehr ausführliche Untersuchungen unter-

---

1) Mitteilungen d. med. Gesellschaft zu Tokio 1889, Bd. 3, S. 533.

2) Virchows Archiv 1890, Bd. 122, S. 92.

3) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 26, S. 400 und 453.

nommen. Sie fanden, daß außer der peripheren kurareähnlichen Wirkung auch eine zentral lähmende auf die Medulla oblongata, besonders Atem- und Gefäßzentrum vorhanden ist. Ferner, daß beim Frosch das Rückenmark gelähmt wird. Aus dem Ergebnis dieser Arbeit geht im speziellen hervor, daß die Respiration herabgesetzt wird, bis ohne Krämpfe der Atemstillstand eintritt, während das Herz, welches nicht betroffen wird, die Atmung als ultimum moriens überdauert. Der Blutdruck sinkt ab, aber nicht infolge peripherer Gefäßlähmung oder Herzschädigung, sondern infolge zentraler Lähmung. Aus der gleichen Ursache erfolgt nach der Ansicht dieser Autoren auch der Atemstillstand. Ferner wird die herzhemmende Wirkung des Vagus herabgesetzt und schließlich vernichtet. Als die Todesursache haben sie die Lähmung des Atem- und Gefäßnervenzentrums bezeichnet. H. Hajashi und K. Muto[1]) haben bei der näheren Analyse der Atemlähmung durch intravenöse Injektion des Fugugiftes gefunden, daß der Atemstillstand durch Phrenikuslähmung verursacht wird und daß die kurareähnliche Wirkung auf die anderen motorischen Nerven erst bei größeren Gaben, als die, durch welche die Phrenikuslähmung zustande kommt, auftritt.

Für alle diese angeführten Untersuchungen wurde ein alkoholisches oder wässeriges Extrakt der Rogen von Tetrodon verwendet. Andererseits hat sich Y. Tahara[2]) schon seit vielen Jahren mit der chemischen Untersuchung des Fugugiftes beschäftigt, und seine Bemühungen führten 1909 zu dem Resultat, daß es ihm gelang aus den Ovarien von giftigen Tetrodonarten eine Substanz zu isolieren, die er mit dem Namen »Tetrodontoxin« belegte. Dieses Gift, welches weder ein Alkaloid noch ein Eiweißstoff ist und aus C, H, O und N besteht, ergab bei der Analyse die vorläufige chemische Formel von $C_{16}H_{31}NO_{16}$. Es stellt ein weißes, amorphes Pulver ohne Geruch und Geschmack dar, das im Wasser äußerst leicht, schwer in Alkohol, in den übrigen organischen Lösungsmitteln kaum löslich ist.

Dieses Tetrodontoxin erweist sich nunmehr 40 mal giftiger als der früher zu Tierexperimenten verwendete Extrakt des Rogens. Ferner haben zufällige klinische Erfahrungen veranlaßt, daß Tetrodontoxin in kleineren Mengen schon seit einigen Jahren in Japan zu therapeutischen Zwecken benutzt wird, und die Substanz gelangt bereits in 1%iger Lösung in den Handel. Es ist vorläufig in empirischer Weise gegen Neuralgien, rheumatische Schmerzen, Hautjucken, Impotenz, Enuresis, Tetanus, Asthma, Keuchhusten, Tenesmus usw.

---

1) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 47, S. 209.

2) Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 30, S. 225.

empfohlen worden. Wir selbst haben in klinischen Versuchen gute Erfolge bei neuralgischen Schmerzen, besonders Hautjucken gesehen.

Sowohl durch das toxikologische Interesse als auch durch die therapeutischen Wirkungen des Fugugiftes wurden wir angeregt, das gereinigte Tetrodontoxin etwas eingehender pharmakologisch zu studieren.

Das Gift wurde uns von Herrn Tahara zur Verfügung gestellt, wofür wir ihm an dieser Stelle unseren wärmsten Dank aussprechen. Nur wenige unserer Versuche wurden mit dem Handelspräparat ausgeführt.

Bei den folgenden Tierversuchen wurde das Tetrodontoxin immer in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und meist mit verdünnter Lösung von kohlensaurem Natron die saure Reaktion möglichst neutralisiert.

I. Allgemeine Vergiftungserscheinungen.

Injiziert man 0,002—0,007 mg Tetrodontoxin pro Gramm Körpergewicht einem Frosch subkutan, so beobachtet man, daß schon nach einigen Minuten die spotanen Bewegungen sich vermindern. Der Frosch springt auf einen mechanischen Reiz merklich träger und ungeschickter. Er geht ferner von der normalen hockenden Stellung in eine flache Bauchlage über, bei welcher der Kopf herabsinkt und die Kinnladen die Unterlage berühren. Dann sistieren bald die Atembewegungen und das Tier verharrt in der passiv herbeigeführten Rückenlage. Dabei zeigt sich eine verminderte Produktion des Hautsekretes. Die Pupille ist stark verengt, der Kornealreflex fast erloschen, während andere reflektorische Bewegungen noch erhalten sind. Schließlich, bei fortgeschrittener Vergiftung, gehen alle reflektorischen Bewegungen auf mechanischen Reiz verloren und es besteht das Bild einer stark ausgebildeten schlaffen Lähmung des ganzen Körpers, wodurch sofort der Eindruck einer kurareartigen Wirkung hervorgerufen wird.

Bei größerer Giftgabe stellt sich diese totale schlaffe Lähmung so rasch ein, daß selbst das sofort nach der Giftgabe injizierte Strychnin keinen reflektorischen Krampf mehr hervorruft. Bei dieser totalen schlaffen Lähmung ist die Erregbarkeit des Muskels gut erhalten und das Herz schlägt noch ganz regelmäßig.

Versuch 1.

12. VIII. Rana esculenta, ♂, 23 g Gewicht.

$11^h\ 25'$. 0,25 ccm Tetrodontoxinlösung (0,02 %) in den Brustlymphsack eingespritzt.

11^h 30'. Spontane Bewegung seltener.

11^h 35'. Respiration flach und unregelmäßig, flache Bauchlage. Verharrt noch nicht in passiv herbeigeführter Rückenlage. Auf mechanischen Reiz ein kurzer ungeschickter Sprung.

11^h 36'. Pupille etwas verengt.

11^h 38'. Extremitäten paretisch. Reagiert auf Reiz nur mit Streckung der Beine. Keine Sprungbewegung mehr.

11^h 40'. Bulbus eingezogen, Pupille deutlich verengt, Kornealreflex sehr träge.

11^h 41'. Verharrt in Rückenlage.

11^h 42'. Atembewegungen sistiert. Kornealreflex erloschen. Auf Zehenkneifen Beinstreckung.

11^h 48'. Fast komplette schlaffe Lähmung, auf Kneifen keine Reaktion.

12^h 05'. Schlaffe allgemeine Paralyse, Herzaktion langsam aber regelmäßig, Hautsekretion vermindert (gegenüber einem Kontrollfrosch).

12^h 08'. Ab und zu flache spontane Atembewegungen.

12^h 20'. Reagiert auf Reiz mit Zuckung der Beine.

12^h 31'. Atmung regelmäßig. Kornealreflex wieder vorhanden, aber noch träge. Auf Reiz kriechende Bewegungen.

12^h 36'. Pupillenweite fast normal, auf Reiz mehrere Sprünge.

12^h 40'. Normale hockende Stellung. Alle Vergiftungserscheinungen sind zurückgegangen.

Wie man sieht, stimmen die allgemeinen Vergiftungserscheinungen am Frosche, die man mit Tetrodontoxin erhält, mit der Beschreibung der früher genannten Autoren, die in ihren Versuchen nur mit den wässerigen Extrakten des Rogens von Tetrodonarten gearbeitet haben, überein.

Ebenso sind auch die allgemeinen Vergiftungserscheinungen am Warmblüter ähnliche, wie sie von Takahashi und Inoko beschrieben wurden. Es sind hauptsächlich Lähmungserscheinungen, wie taumelnder paretischer Gang, herabgesetzte Reflexe, verlangsamte Atmung. Kommt es schließlich zum Atemstillstand, so schlägt das Herz noch einige Zeit weiter. Es erübrigt sich daher die Mitteilung eines Versuchsprotokolls. Nur folgendes ist noch erwähnenswert. Die allgemeinen Vergiftungserscheinungen sind mehr oder weniger verschieden, je nach der Tierart und nach dem Ort der Applikation des Tetrodontoxins. Beispielsweise ist in der Arbeit von Takahashi angeführt, daß der Respirationsstillstand stets ohne Krämpfe erfolgt. Bei Kaninchen hingegen tritt bei intravenöser Injektion des Tetrodontoxins der Atemstillstand immer unter deutlichen Konvulsionen ein, während bei subkutaner oder stomachaler Applikation die Atmung meist ohne Krämpfe stillsteht. Gehört bei subkutaner Injektion bei den anderen Versuchstieren die motorische Lähmung zu den Haupt-

symptomen, so tritt sie bei Mäusen mehr in den Hintergrund und die Atmung sistiert immer nach deutlichen allgemeinen Streckkrämpfen. Auch die tödliche Dosis des Toxins ist je nach der Art des Tieres und der Applikationsweise sehr verschieden. Wir wollen hier einige Angaben machen, die zu weiter unten mitzuteilenden Tierversuchen eine Beziehung haben. Zur Bestimmung der letalen Dosis wurde eine 0,17—0,2 %ige Lösung für Kaninchen und eine noch 10 mal verdünntere Lösung für Mäuse gebraucht.

Die minimale letale Dosis pro Kilogramm Körpergewicht, subkutan appliziert, liegt bei 0,002 g für Mäuse, bei 0,0015 g für Kaninchen. Intravenös beigebracht bei 0,00075 g für Kaninchen. Der frischgefangene Sommerfrosch hingegen verträgt subkutan eine ungefähr 20 fach größere Dose als Mäuse oder Kaninchen.

II. Wirkung auf das Nervensystem des Frosches.

a) Wirkungen auf die motorischen Nervenendigungen und das Rückenmark.

Es wurde schon von Takahashi und Inoko nachgewiesen, daß das Fugugift erstens die Längs- und Querleitung des Rückenmarkes aufhebt, ferner daß die motorischen Nervenendigungen nach Art des Kurare paralysiert werden.

Wenn man größere Giftgaben in den Brustlymphsack appliziert, so tritt die Rückenmarkslähmung sehr schnell und fast gleichzeitig mit der Lähmung der motorischen Nervenendigungen auf. Dabei ruft eine der Tetrodontoxininjektion unmittelbar folgende Strychnininjektion selbst an dem aus der Zirkulation ausgeschalteten Bein keine reflektorischen Krampfbewegungen mehr hervor. Wählt man aber kleinere Giftgaben, so werden nur die motorischen Nervenendigungen gelähmt, während die Erregbarkeit des Rückenmarkes noch gut erhalten ist, wie man sich durch elektrische Reizung des Rückenmarkes oder durch Strychnininjektion überzeugen kann. Das peripher vergiftete Bein zeigt bei dieser Prüfung natürlich keinerlei Reaktion, da ja seine motorischen Nervenendigungen gelähmt sind, während sich an dem aus der Zirkulation ausgeschalteten Bein in diesem Stadium der Vergiftung immer Krampfbewegungen nachweisen lassen.

Wir konnten uns überzeugen, daß bei Tetrodontoxinvergiftung im allgemeinen die Rückenmarkslähmung später als die der motorischen Nerven auftritt. Ja es kann die pheriphere Lähmung zurückgehen, ohne daß es zur Rückenmarkslähmung kommt. Nur bei größeren Gaben imponieren beide Lähmungen, die periphere und die

zentrale als gleichzeitig. Jedenfalls tritt vor der Lähmung des Rückenmarkes kein Reizstadium auf und ist bei der peripheren motorischen Lähmung auch die Erregbarkeit des Muskels erhalten.

Versuch 2.

18. I. Rana esculenta, ♀, 16 g Gewicht.

$11^h\ 00'$. Linke Art. iliaca wird unmittelbar unterhalb der Teilung der Aorta unterbunden, beiderseitige N. ischiadici bloßgelegt.

$1^h\ 15'$. Linker Ischiadikus R.A. 40, rechter Ischiadikus R.A. 40.

$1^h\ 17'$. Elektrischer Reiz auf das Rückenmark. Bei R.A. 15 linkes Bein Tetanus, bei R.A. 15 rechtes Bein Tetanus.

$1^h\ 18'$. 0,2 ccm Tetrodotoxinlösung (0,02 %ig) in den Brustlymphsack injiziert.

$1^h\ 35'$. Atemstillstand. Auf mechanischen Reiz reagiert nur das linke, abgebundene Bein. Flache Bauchlage.

$1^h\ 36'$. Linker Ischiadikus R.A. 40 (+) deutlich.

$1^h\ 38'$. Rechter Ischiadikus R.A. 10 (—).

$1^h\ 39'$. Elektrische Reizung des Rückenmarkes. Bei R.A. 15 linkes Bein Tetanus, bei R.A. 10 (—) rechtes Bein keine Reaktion.

$2^h\ 05'$. Linker Ischiadikus R.A. 40 (+), rechter Ischiadikus R.A. 10 (—).

$2^h\ 08'$. Elektrische Reizung des Rückenmarkes. R.A. 15 linkes Bein deutliche Zuckung, R.A. 10 (—), rechtes Bein keine Reaktion.

$2^h\ 40'$. Auf Kneifen des linken Beines reagiert der Frosch mit deutlichen Bewegungen des linken Beines und mit schwachen Zuckungen des rechten Beines. Auf Kneifen des rechten Beines keine Reaktion.

$2^h\ 42'$. Linker Ischiadikus R.A. 40 deutlich, rechter Ischiadikus R.A. 20 (etwas erholt).

$2^h\ 45'$. Elektrische Reizung des Rückenmarkes. R.A. 18 linkes Bein Zuckung, R.A. 15 rechtes Bein Zuckung.

$2^h\ 50'$. Hockende Lage wieder vorhanden.

$2^h\ 57'$. Linker Ischiadikus R.A. 40, rechter Ischiadikus R.A. 30.

$3^h\ 05'$. Sprungbewegung noch kurz und ungeschickt. Verharrt nicht mehr in Rückenlage.

$4^h\ 05'$. Linker Ischiadikus R.A. 40, rechter Ischiadikus R.A. 40.

$4^h\ 08'$. Elektrische Reizung des Rückenmarkes. R.A. 15 beide Beine deutliche Zuckungen. Springt kräftig, das Tier ist ganz erholt.

Wie man sieht, hat sich der Frosch von der kurareartigen Lähmung der motorischen Nervenendigungen, ohne daß es zur Rückenmarkslähmung gekommen wäre, vollständig erholt.

Versuch 3.

20. I. Rana esculenta, ♂, 15 g Gewicht.

Einen Tag vorher das Rückenmark unter der Medulla oblongata durchtrennt. Reflexe völlig gut erhalten. Linke A. iliaca unterbunden, beiderseits N. ischiadici bloßgelegt.

10^h 50'. Rechter Ischiadikus R.A. 55, linker Ischiadikus R.A. 50.

10^h 53'. Rückenmarksreizung bei R.A. 15 rechtes Bein Tetanus, bei R.A. 15 linkes Bein Tetanus.

11^h 00'. 0,2 ccm Tetrodotoxinlösung (0,017 %ig) in den Brustlymphsack.

11^h 20'. Allgemeine schlaffe Lähmung.

11^h 25'. Rechter Ischiadikus R.A. 24 schwache Zuckung. Linker Ischiadikus R.A. 50 deutliche Zuckung.

11^h 30'. Rückenmarksreizung bei R.A. 10 (—) rechtes Bein keine Reaktion, bei R.A. 15 (+) linkes Bein Tetanns.

11^h 50'. Rechter Ischiadikus R.A. 10 (—), linker Ischiadikus R.A. 55 (+).

11^h 58'. Rückenmarksreizung bei R.A. 10 (—) rechtes Bein keine Reaktion, bei R.A. 12 linkes Bein Zuckung.

12^h 15'. Rechter Ischiadikus R.A. 10 (—), linker Ischiadikus R.A. 50 (+).

12^h 17'. Rückenmarksreizung bei R.A. 5 (—) rechtes Bein keine Reaktion, bei R.A. 5 (—) linkes Bein keine Reaktion.

12^h 18'. Linker Ischiadikus R.A. 50 (+).

12^h 20'. Erregbarkeit der Muskeln gut erhalten. Brust geöffnet, Herz pulsiert sehr schwach.

Wie ersichtlich, ist die Erregbarkeit des Rückenmarkes weit später als die des N. ischiadicus erloschen.

b) Wirkung auf das Gehirn.

Schon aus unserer Beschreibung der allgemeinen Vergiftungserscheinungen am Frosche war zu entnehmen, daß zu Beginn der Tetrodontoxinvergiftung eine narkoseartige Wirkung sich einstellt, die ähnlich der der meisten Opiumalkaloide ist. Wie man auch im folgenden Versuchsbeispiel sehen kann, ist zu Beginn der Vergiftung, wenn die peripheren motorischen Nerven sowie auch das Rückenmark in ihrer Erregbarkeit noch ganz unverändert sind, das Tier bereits fast bewegungslos und verharrt in passiver Rückenlage. Die Atmung und der Kornealreflex sind erloschen. Wir müssen also schließen, daß das Gift auch einen Angriffspunkt am Gehirn des Frosches hat, der diese narkotischen Erscheinungen hervorruft.

Als Beispiel sei folgender Versuch beigelegt.

Versuch 4.

22. I. Rana esculenta, ♀, 35 g Gewicht.

Linke Art. iliaca wird unmittelbar unterhalb der Teilung der Aorta unterbunden, beide N. ischiadici bloßgelegt.

10^h 50'. Rechter Ischiadikus R.A. 40, linker Ischiadikus R.A. 40.

11^h 12'. 0,35 ccm Tetrodotoxinlösung (0,017 %ig) in den Brustlymphsack injiziert.

11ʰ 20′. Atmung oberflächlich, Pupille verengt.

11ʰ 28′. Atmung sistiert, verharrt in passiver Rückenlage. Kornealreflex erloschen. Auf Reiz reagiert der Frosch mit Extremitätenbewegungen.

11ʰ 35′. Rechter Ischiadikus R.A. 40, linker Ischiadikus R.A. 40.

11ʰ 40′. Elektrische Reizung des Rückenmarkes. Bei R.A. 13 reagiert rechtes Bein, bei R.A. 14 reagiert linkes Bein.

12ʰ 25′. Allgemeine schlaffe Lähmung, keine Reaktion auf mechanischen Reiz.

12ʰ 30′. Rechter Ischiadikus R.A. 10 (—), linker Ischiadikus R.A. 40 (+).

12ʰ 35′. Elektrische Reizung des Rückenmarkes. Bei R.A. 5 (—) keine Reaktion am rechten Bein, bei R.A. 13 (+) Zuckungen am linken Bein.

12ʰ 40′. Erregbarkeit der Muskeln deutlich erhalten, Herzschlag ganz regelmäßig. Versuch unterbrochen.

c) Wirkung auf die sensiblen Nervenendigungen.

Schon lange hatte man bei menschlichen Vergiftungen mit dem Igelfisch die Erfahrung gemacht, daß sie von Sensibilitätsstörungen begleitet sind. Bei klinischer Anwendung des Tetrodontoxins beobachtete man oftmals Hypästhesie an den Lippen, an der Zungenspitze und den Fingerspitzen als Nebenerscheinung. Auch bei unseren Froschversuchen bemerkten wir, daß die Sensibilität der Haut bei den vergifteten Tieren meist etwas herabgesetzt schien. Daher wurde eine Versuchsreihe mit dem Reflexfrosch angestellt, um die Wirkung des Tetrodontoxins auf die sensiblen Nervenendigungen zu studieren. Kräftige Eskulenten wurden einen Tag vorher entlang der Verbindungslinie der hinteren Ränder beider Trommelfelle dekapitiert, wobei der Unterkiefer zurückgelassen wurde. Sie wurden hierauf in der Kühle aufbewahrt. Es wurden 0,2, 0,5 und 1%ige Tetrodontoxinlösungen verwendet, in welche die Froschzehen eine Zeitlang eingetaucht wurden. Als sensibler Reiz diente eine 0,1%ige Schwefelsäurelösung.

Es wurde gefunden, daß beim dekapitierten Frosch die Abwehrbewegung auf den Säurereiz am mit Tetrodontoxin vergifteten Beine immer deutlich verspätet gegenüber dem unvergifteten Kontrollbein auftrat. Daß diese Verspätung der motorischen Reaktion nicht auf Lähmung der motorischen Nerven beruht, läßt sich dadurch leicht beweisen, daß auf sensible Reize an anderen, nicht vergifteten Körperstellen, an dem Beine prompte Abwehrbewegungen auftraten, und zwar ebenso schnell und ganz gleich wie am unvergifteten Beine. Diese anästhesierende Wirkung tritt nach 20 Minuten langem Eintauchen in die 0,2%ige Tetrodontoxinlösung auf, schneller bei Ver-

wendung der 0,5%igen Lösung und schon nach 3 Minuten in der 1%igen Lösung. Nach einigen Stunden ist diese Anästhesie vollständig zurückgegangen.

Als Beispiel mögen folgende Versuchsprotokolle, wo zum Vergleich Kokainlösung verwendet wurde, dienen.

Versuch 5.

Zwei ungefähr gleich schwere Ranae esculentae wurden einen Tag früher dekapitiert. Der Abwehrreflex ist völlig erhalten. Normale hockende Lage.

Prüfungszeit	A. Tetrodontoxinfrosch Reaktionszeit auf den Säurereiz 0,1% H_2SO_4 (in Sekunden)		B. Kokainfrosch Reaktionszeit auf den Säurereiz 0,1% H_2SO_4 (in Sekunden)	
	links	rechts (Kontrollbein)	links	rechts (Kontrollbein)
2h 30′	5	5	4	3
2h 40′	Linkes Bein 3 Minuten lang in 1%ige Tetrodontoxinlösung getaucht, rechtes Bein in Wasser eingetaucht, beide Beine abgespült		Linkes Bein 3 Minuten lang in 1%ige Kokainlösung getaucht, rechtes Bein in Wasser eingetaucht, dann beide Beine abgespült	
2h 50′	Reaktionslos selbst nach 30 Sekunden	3	Reaktionslos selbst nach 30 Sekunden	3
3h 30′	Reaktionslos selbst nach 30 Sekunden	5	Reaktionslos selbst nach 30 Sekunden	5
3h 50′	Reaktionslos selbst nach 30 Sekunden	5	Reaktionslos selbst nach 30 Sekunden	4
4h 20′	Reaktionslos selbst nach 30 Sekunden	7	Reaktionslos selbst nach 30 Sekunden	8
4h 40′	Reaktionslos selbst nach 30 Sekunden	5	Reaktionslos selbst nach 30 Sekunden	8
5h 40′	Reaktionslos selbst nach 20 Sekunden	4	Reaktionslos selbst nach 30 Sekunden	9
5h 45′	Reaktionslos selbst nach 8 Sekunden	5	Reaktionslos selbst nach 30 Sekunden	7

Wie man sieht, hat Tetrodontoxin eine kokainähnliche anästhesierende Wirkung auf die sensiblen Nerven. Aber ein Vergleich beider Substanzen in ihrer Wirkungsstärke kann aus obigen Resultaten nicht direkt gezogen werden, da bei einem solchen Vergleiche auch die verschiedene Permeabilität der Froschhaut gegenüber beiden Substanzen berücksichtigt werden muß.

d) Einfluß auf die Pupille der Frosches.

Über das Verhalten der Pupille bei Kaninchen wurde schon von Takahashi und Inoko folgendes beschrieben. Die Pupille bleibt bis zum Atemstillstand gleich weit oder kann sich kurz vor demselben etwas verengern. Die Mydriasis, die mit dem Aufhören der Respiration zusammenfällt, verwandelt sich rasch in Verengerung und nach einer gewissen Zeit erweitert sich die Pupille wieder, aber gewöhnlich nicht hochgradig.

Bei unseren Versuchen mit Tetrodontoxin bemerkten wir, daß im Verlauf der Vergiftung bei Fröschen die Pupille fast immer deutlich verengt, der Bulbus eingezogen und die Nickhaut geschlossen, und daß die Lichtreaktion der Pupillen sehr träge oder erloschen ist. Wenn man einen solchen Augapfel herausschneidet, so wird die Pupille noch weiter bis zu Stecknadelkopfgröße verengt. Wird aber die Tetrodontoxinlösung in verschiedener Konzentration direkt in das Auge gebracht, so entsteht niemals Pupillenverengerung. Bei Einsetzen des enukleierten Auges in die Giftlösung sieht man auch keine miotische Wirkung. Wenn man aber eine minimale Menge Adrenalinlösung zusetzt, so reagiert die Pupille deutlich mit Mydriasis. Am intakten Tier wird eine Mydriasis des Froschauges, die durch Adrenalininjektion hervorgerufen wurde, durch nachfolgende Tetrodontoxininjektion nicht mehr rückgängig gemacht, d. h. es kommt zu keiner Verengerung. Umgekehrt wird ein Auge, dessen Pupille durch Tetrodontoxininjektion verengt ist, durch eine nachfolgende Adrenalininjektion leicht erweitert. Das gleiche Resultat ergibt sich, wenn man Adrenalin oder Atropin direkt in das Auge träufelt.

Versuch 6.

20. II.

Zeit	A. Rana esculenta, ♂, 15 g Gewicht Pupillenweite in mm		B. Rana esculenta, ♂, 15 g Gewicht Pupillenweite in mm	
	links	rechts	links	rechts
11h 50′	2,1	2,1	2,0	2,1
12h 00′	—	0,25 ccm Tetrodontoxinlösung (0,02%ig) subkutan	—	1,0 ccm Morphin. hydrochlor. (2%ig) subkutan
12h 10′	1,3	1,4, passive Rückenlage, Atemstillstand	—	—
12h 20′	1,2	1,2	—	—
12h 25′	—	Adrenalin (0,1%ig) 1 Tropfen in das linke Auge	2,0	2,1, willkürliche Bewegungen vermindert

Zeit	A. Rana esculenta, ♂, 15 g Gewicht Pupillenweite in mm		B. Rana esculenta, ♂, 15 g Gewicht Pupillenweite in mm	
	links	rechts	links	rechts
12h 30′	2,3	1,2	—	—
12h 40′	2,9	1,2	—	—
1h 00′	3,2	1,2	—	—
1h 15′	3,2	1,8, Herzstillstand	1,1	1,2, passive Rückenlage. Adrenalin (0,1%ig) 1 Tropfen in das linke Auge
1h 30′	—	—	2,0	1,2
1h 45′	—	—	3,0	1,2
2h 00′	—	—	3,4	1,8
2h 30′	—	—	3,4	2,0

(Versuch unterbrochen.)

Durch solche Resultate konnten wir uns davon überzeugen, daß die Miosis durch Tetrodontoxin am Frosch auf zentraler Wirkung beruht.

Bei Reflexfröschen, die unterhalb der Medulla oblongata das Rückenmark durchtrennt hatten und deren Pupille danach kleiner geworden war, konnten wir die pupillenverengernde Wirkung des Tetrodontoxins nicht mehr beobachten. Aber bei Fröschen, denen beide Hemisphären des Großhirns exstirpiert waren, trat trotzdem die Pupillenverengerung auf.

III. Antipyretische Wirkung am Kaninchen.

Wir wir schon dargetan haben, hat das Tetrodontoxin außer der peripheren Lähmung noch eine zentral lähmende Wirkung. Deshalb haben wir eine Versuchsreihe angestellt, ob das Gift einen beruhigenden Einfluß auf das mechanisch gereizte Wärmezentrum, analog wie Antipyretika und Narkotika (Morphin usw.) ausübt. Wir haben an Kaninchen den sogenannten Wärmestich nach Aronsohn und Sachs[1]) ausgeführt. ½—2 Stunden nach der Operation erreichte die Körpertemperatur 41—42° C und der hyperpyretische Zustand hielt 2—3 Tage lang an, worauf allmählich wieder normale Temperatur eintrat. Wir haben als Vorprobe Antipyrin und Morphin auf diese Weise an operierten Tieren ausprobiert und überzeugten uns, daß solche Substanzen in der Temperaturkurve einen scharfen Ein-

1) Arch. d. ges. Phys. 1885, Bd. 37.

schnitt erzeugen. Die von uns mit Tetrodontoxin gefundenen Resultate mögen in folgenden Versuchsprotokollen und Kurven illustriert werden.

Versuch 7.

Verlauf der Temperatursteigerung nach dem Gehirnstich und nach der Injektion von Tetrodontoxin.

Kaninchen, ♀, 1750 g Gewicht, erhält während des Ansteigens der Temperatur bei 41,5° C 0,002 g Tetrodontoxin. Es sinkt die Körperwärme nach 1/2 Stunde um 1° C, nach 2 Stunden um 2° ab. Am nächsten Tage steigt die Temperatur wieder auf 40,5—41° C an. Am dritten Tage wieder normale Temperatur.

Datum	Zeit	Rektal-temperatur	Bemerkungen
10. V.	9h 10′	39,4	—
	9h 38′	—	Trepanation und Einstich.
	11h 30′	39,1	—
	12h 58′	41,1	Tier ganz munter und frißt.
	1h 55′	41,5	Tetrodontoxin 0,002 g subkutan.
	2h 25′	40,7	—
	2h 55′	40,0	—
	4h 05′	39,3	—
	5h 05′	39,2	—
	5h 35′	39,4	—
11. V.	9h 00′	40,5	—
	11h 00′	40,5	—
	3h 30′	41,0	Tier ganz munter.

Versuch 8.

Verlauf der Temperatursteigerung nach dem Wärmestich und nach Anwendung von Handels-Tetrodontoxinlösung.

Kaninchen, ♂, 2200 g Gewicht. Es erhält bei einer Temperatur von 41,8° C 0,4 ccm Handels-Tetrodontoxinlösung, Temperaturabfall um 2,5° C nach 1 Stunde, um 2,8° C nach 2 Stunden. Am nächsten Tage zeigte sich wieder höhere Temperatur von 40,5—41,3 ° C.

Datum	Zeit	Rektal-temperatur	Bemerkungen
13. V.	8h 40′	39,4	—
	9h 15′	—	Trepanation und Einstich.
	9h 20′	38,2	—
	10h 50′	40,0	—
	12h 00′	40,5	—
	1h 30′	41,8	Munter. Nimmt Nahrung zu sich.

Datum	Zeit	Rektal-temperatur	Bemerkungen
13. V.	1^h 45′	—	0,4 ccm Handels-Tetrodontoxinlösung subkutan.
	2^h 45′	39,3	—
	3^h 45′	39,0	Ab und zu leichtes Zittern.
	4^h 30′	39,5	—
	5^h 32′	39,8	—
14. V.	8^h 30′	40,8	Munter. Hockende Lage beibehalten.
	9^h 30′	40,5	—
	11^h 20′	41,3	—
	1^h 10′	40,8	—

Wie ersichtlich, übt das Tetrodontoxin in der Dosis von etwa 0,002 g pro Kilogramm Körpergewicht auf die Wärmestichhyperthermie einen deutlich temperaturherabsetzenden Einfluß aus und erzeugt in der Temperaturkurve einen scharfen Einschnitt wie Antipyrin und Morphin. Diese antipyretische Wirkung dauert einige Stunden, dabei sieht man sonst keine besonderen Störungen und keine Kollapserscheinungen. Eine solche Dosis von Tetrodontoxin soll nach unseren Versuchen mehr oder weniger Blutdrucksenkung erzeugen, aber keineswegs läßt sich dadurch diese deutliche Temperaturherabsetzung erklären. Daher muß man annehmen, daß das Tetrodontoxin auf das gereizte Wärmezentrum ganz analog wie die Wärmenarkotika beruhigend einwirkt.

IV. Über die Ursachen des Atemstillstandes.

Bei der Igelfischvergiftung beim Menschen ist die Atemlähmung das gefährlichste Sympton, und es ist in allen früheren Tierexperimenten mit Fugugift übereinstimmend als Todesursache der Atemstillstand festgestellt worden. Doch stimmen die Angaben über die Ursache der Respirationslähmung noch nicht überein. Takahashi und Inoko haben deshalb in ihren Versuchen eine zentrale Lähmung angenommen, weil die Nervi phrenici unmittelbar nach dem Aufhören der Respiration noch auf schwache elektrische Ströme reagieren. Hayashi und Muto haben entgegen früheren Ansichten die Phrenikuslähmung als Ursache des Atemstillstandes angenommen, weil bei ihren Versuchen mit wässerigem Extrakt aus Tetrodoneiern der Nerv. phrenicus immer zuerst gelähmt wurde. Dabei wurde durch die akzessorischen Atemmuskeln eine nur unvollständige Atembewegung ausgeführt. Wenn die Atmung vollständig sistierte, fanden sie auch die übrigen motorischen Nerven (N. ischiadicus und Brachialwurzel) gelähmt.

Der Zweck unserer Atemversuche mit Tetrodontoxin war hauptsächlich der, in die oben genannten, scheinbar widersprechenden Resultate, Klarheit zu bringen und weiteren genauen Aufschluß zu erhalten. Die folgenden Versuche wurden meistenteils nach einem bei den Atemversuchen mit Lobelin von K. Muto und einem von uns, Iwakawa[1]), schon früher angewandten Verfahren ausgeführt.

Als Versuchstiere dienten uns Kaninchen, welche seit dem Abend vorher kein Futter erhalten hatten, um durch den leeren Magen die Vor- und Rückwärtsbewegung des Zwerchfells zu erleichtern. Die beiden N. phrenici wurden am Halse bloßgelegt und frei präpariert. Wenn wir den Erfolg des elektrischen Reizes auf den N. phrenicus der einen Seite besonders genau nachweisen wollten, durchschnitten wir den gleichen Nerven auf der anderen Seite. Der N. ischiadicus wurde am Oberschenkel bloßgelegt und der Tibialteil allein von der Umgebung freipräpariert. Außerdem wurde der N. thoracicus longus, welcher die Segmente des M. serratus anticus major versorgt, an beiden Seiten bloßgelegt und von der Umgebung isoliert, und zwar an der Stelle, wo zwei Wurzeln desselben aus dem V. und VI. Cervicalnerven sich vereinigen. Die elektrischen Apparate waren ein Bunsensches Chromsäureelement und ein Dubois-Reymondscher Schlittenapparat. Zur Isolierung des elektrischen Stromes wurde ein kleines sattelförmiges Glasplättchen unter den Nervenstamm geschoben. Zur Beobachtung der Zwerchfellbewegungen benutzten wir nach Snellen[2]) eine mit einem leichten dünnen Holzstiel versehene Nadel, die dicht unter dem Sternum in die Lebersubstanz eingestochen wurde, um sie mit der Leber bei der Kontraktion und Erschlaffung des Zwerchfells auf- und absteigen zu lassen. Dabei wird die Bewegung des Holzstieles der Nadel durch Hebelwirkung um ein so vielfaches vergrößert, daß man selbst die leisesten Zwerchfellkontraktionen sehr deutlich kontrollieren kann.

Von unseren 43 Atemversuchen wollen wir nur folgende 8 Beispiele, jedes für verschiedene Fälle anführen.

a) Versuche mit subkutaner Injektion.

Injiziert man die letale Dosis des Tetrodontoxins (0,1—0,2%) einem Kaninchen subkutan, so wird die Atmung allmählich langsam und oberflächlich und gelangt nach etwa $1^1/_2$—2 Stunden zum Stillstand, während dabei die Phrenici und andere motorische Nerven noch ihre Erregbarkeit ziemlich gut beibehalten.

1) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 62, S. 282.
2) Bei Rosenthal, Die Atembewegungen S. 27.

Die Erregbarkeit der N. phrenici ist bei der hochgradig gestörten Atmung oder bei totalem Atemstillstand meist etwas herabgesetzt. Wenn man durch künstliche Atmung das Leben des Tieres möglichst lange erhält, so sieht man nicht selten eine Lähmung der N. phrenici, sogar auch der N. ischiadici, bevor der Herzstillstand eintritt. Dadurch kann man nachweisen, daß die Atemphänomene und der Atemstillstand bei subkutaner Injektion des Tetrodontoxins hauptsächlich durch Einwirkung auf das Respirationszentrum zustande kommen.

Versuch 9.

Kaninchen, ♂, 1540 g Gewicht.

Seit dem letzten Abend kein Futter. Beide N. phrenici, N. thoracikus longus dexter und N. ischiadicus dexter bloßgelegt. Tracheotomie, eine T-Kanüle eingelegt. Eine mit einem langen Holzstiel versehene Nadel unter dem Sternum tief in die Lebersubstanz eingestochen. Rollenabstand (R.A.) in cm angegeben.

2h 30′. Rechter Phrenikus R.A. 75 (+), minimale Reaktion. Linker Phrenikus R.A. 75 (+), minimale Reaktion.

2h 33′. Rechter Thoracikus longus R.A. 76 (+), deutliche Reaktion.

2h 35′. Rechter Ischiadikus R.A. 60 (+), deutliche Reaktion.

2h 48′. 0,003 g Tetrodontoxin (0,2 %ig) subkutan injiziert.

3h 05′. Atmung langsamer. Kornealreflex deutlich.

3h 40′. Rechter Phrenikus R.A. 60 (+), deutliche Reaktion.

3h 42′. Rechter Thoracikus R.A. 68 (+), deutliche Reaktion.

4h 00′. Sämtliche akzessorischen Atemmuskeln arbeiten deutlich. Kornealreflex träg.

4h 01′. Rechter Phrenikus R.A. 56 (+), deutliche Reaktion.

4h 02′. Rechter Thoracikus R.A. 72 (+), deutliche Reaktion.

4h 04′. Rechter Ischiadikus R.A. 60 (+), deutliche Reaktion.

4h 10′. Bewegungen der akzessorischen Atemmuskeln langsam und schwach. Kornealreflex fast erloschen, Pupille mittelweit.

4h 16′. Totaler Stillstand der Atembewegung.

4h 18′. Rechter Phrenikus R.A. 53 (+), deutlich.

4h 19′. Linker Phrenikus R.A. 55 (+), deutlich.

4h 20′. Rechter Thoracikus R.A. 70 (+), deutlich.

4h 21′. Künstliche Atmung.

4h 28′. Rechter Ischiadikus R.A. 60 (+), deutlich.

4h 33′. Rechter Phrenikus R.A. 45 (+), deutlich.

4h 35′. Rechter Thoracikus R.A. 55 (+), deutlich.

4h 45′. Rechter Phrenikus R.A. 30 (—), deutlich.

4h 46′. Rechter Thoracikus R.A. 50 (+), schwach.

4h 50′. Linker Phrenikus R.A. 20 (—), schwach.

4h 51′. Rechter Thoracikus R.A. 20 (—), schwach.

4h 53′. Rechter Ischiadikus R.A. 20 (—), schwach.

(Herz schlägt noch langsam, Versuch beendet.)

b) Versuche mit intravenöser Injektion.

Injiziert man die Tetrodontoxinlösung (0,1—0,25%ig) intravenös, so tritt der Atemstillstand sehr rasch ein und dabei wird der N. phrenicus immer zuerst gelähmt gefunden. Wenn die Giftgabe geeignet ist, so sieht man nur eine angestrengte Bewegung sämtlicher akzessorischer Atemmuskeln, während die Zwerchfellbewegung schon aufgehört hat. Letztere aber kann sich nach der eine Zeitlang fortgesetzten künstlichen Respiration wieder einstellen, so daß das Zwerchfell wieder spontane Atembewegungen ausführt. Ferner läßt sich beobachten, daß beim Zwerchfellstillstand die Bewegungen der akzessorischen Atemmuskeln verhältnismäßig mangelhaft sind, während dabei die Erregbarkeit der Muskeln und der motorischen Nerven der akzessorischen Atemmuskeln (am N. thoracicus geprüft) gut erhalten ist.

Wenn man eine etwas größere Giftgabe vorsichtig injiziert, so erfolgt nach dem Zwerchfellstillstand ein totaler Atemstillstand, bei welchem auch die akzessorischen Atemmuskeln nicht mehr arbeiten, während ihre motorischen Nerven noch gut erregbar bleiben. Außerdem kann man sogar ein solches Stadium des totalen Atemstillstandes beobachten, in dem weder das Zwerchfell, noch die akzessorischen Atemmuskeln arbeiten, obgleich die einmal eingetretene Lähmung des N. phrenicus während der eine Zeit lang fortgesetzten, künstlichen Respiration wieder zurückgegangen ist. Dadurch kann man nachweisen, daß bei Vergiftung durch intravenöse Injektion der Lähmung des N. phrenicus eine Lähmung des Respirationszentrums nachfolgt.

Wenn man durch künstliche Respiration das Leben des Tieres lange erhält, so kann man zwei Fälle unterscheiden: In dem einen Falle kommt der totale Atemstillstand dadurch zustande, daß das Respirationszentrum, der N. phrenicus sowie andere periphere Nerven gleichzeitig gelähmt werden, im anderen Falle ist das Respirationszentrum allein gelähmt, während der N. phrenicus sich in seiner Erregbarkeit wieder erholt hat.

1. Ein Beispiel der Versuche über die Lähmung des N. phrenicus allein.

Versuch 10.

Kaninchen, ♂, 2050 g Gewicht.

Die Vorbereitungen wie vorher, außerdem an der linken Carotis Blutdruck registriert.

1^h 30′. Rechter Phrenikus R.A. 65, Blutdruck (in mm Hg) 88.
1^h 32′. Rechter Thoracikus longus R.A. 65.
1^h 33′. Rechter Ischiadikus R.A. 60.

2^h 08′. 0,0014 g Tetrodontoxin (0,1%ig) in die linke Ohrvene. Während der Injektion Atmung immer mehr verlangsamt. Gleich nach der Injektion ist die Zwerchfellbewegung nicht mehr an der Nadel erkennbar und die akzessorischen Atemmuskeln treten in Tätigkeit. Blutdruck bis 50 (in mm Hg) herabgesetzt. Sofort künstliche Respiration eingeleitet.

2^h 14′. Rechter Phrenikus R.A. 20 (—!).

2^h 15′. Rechter Thoracikus longus R.A. 65.

2^h 17′. Rechter Ischiadikus R.A. 60.

2^h 20′. Bei der Unterbrechung der künstlichen Respiration sieht man die rhythmischen, aber mangelhaften Bewegungen der akzessorischen Atemmuskeln. Das Carotisblut sieht wie venöses Blut aus. Tier streckt die Beine. Künstliche Respiration wird fortgesetzt.

2^h 50′. Cornealreflex fast erloschen, aber die Bewegungen der akzessorischen Atemmuskeln noch zu bemerken.

2^h 51′. Rechter Phrenikus R.A. 20 (—!). Rechter Thoracikus longus R.A. 65. Rechter Ischiadikus R.A. 67.

2^h 55′. Man sieht die schwachen spontanen Bewegungen des Zwerchfells.

2^h 56′. Rechter Phrenikus R.A. 30 (+!), schwach.

3^h 14′. Rechter Phrenikus R.A. 40 (+), deutlich.

3^h 24′. Rechter Phrenikus R.A. 45 (+), deutlich.

3^h 30′. Zwerchfellatmung kräftig, daher künstliche Atmung ausgesetzt.

3^h 45′. Rechter Phrenikus R.A. 50, deutlich.

3^h 46′. Rechter Thoracikus longus R.A. 65, deutlich.

3^h 48′. Rechter Ischiadikus R.A. 65, deutlich.

(Versuch beendet.)

2. Ein Beispiel von den Versuchen über die primäre Lähmung des N. phrenicus und nachfolgende Lähmung des Atemzentrums.

Versuch 11.

Kaninchen, ♀, 2550 g Gewicht.

Die Vorbereitungen wie vorher, außerdem N. sympathicus am Hals bloßgelegt und von der Umgebung isoliert.

1^h 35′. Rechter Phrenikus R.A. 60. Blutdruck 120 (mm Hg).

1^h 37′. Rechter Thoracikus longus R.A. 60.

1^h 38′. Rechter Ischiadikus R.A. 70.

2^h 10′. Rechter Halssympathikus R.A. 20, Pupille deutlich dilatiert.

2^h 16′. 0,0019 g Tetrodontoxin (0,1%ig) in die linke Ohrvene. Gleich nach der Injektion wird die Atmung langsam und der Blutdruck sinkt.

2^h 20′. Zwerchfellbewegungen sistieren, die Bewegungen der akzessorischen Atemmuskeln treten auf, aber nur mangelhaft. Sofort künstliche Respiration eingeleitet.

2^h 22′. Rechter Phrenikus R.A. 20 (—!), Blutdruck 50 mm Hg.

2^h 23′. Rechter Halssympathikus R.A. 20, deutliche Pupillendilatation.

2^h 34'. Bei Aussetzen der künstlichen Respiration fängt das Zwerchfell sich zu bewegen an, aber nur minimal. Das Arterienblut hat venöses Aussehen. Pupille enger. Tier streckt die Beine. Künstliche Respiration wird fortgesetzt.

2^h 35'. Rechter Phrenikus R.A. 45 (+), deutliche Reaktion.

2^h 36'. Rechter Thoracikus longus R.A. 50.

2^h 37'. Rechter Ischiadikus R.A. 70.

2^h 49'. Bei Aussetzen der künstlichen Respiration kommt weder die Zwerchfellatmung noch die Tätigkeit der akzessorischen Atemmuskeln hervor, während die Erregbarkeit der N. phrenici und der anderen motorischen Nerven gut erhalten ist. Daher verursacht nur die Lähmung des Atemzentrums den totalen Atemstillstand.

2^h 50'. Rechter Phrenikus R.A. 50 (+), deutliche Reaktion.

2^h 52'. Rechter Thoracikus longus R.A. 50.

2^h 54'. Rechter Ischiadikus R.A. 65.

2^h 59'. Herzstillstand.

3. Ein Beispiel der Versuche über die Lähmung des N. phrenicus und nachfolgender Lähmung des Atemzentrums und der motorischen Nerven.

Versuch 12.

Kaninchen, ♀, 1890 g Gewicht.

Vorbereitungen wie vorher.

3^h 10'. Rechter Phrenikus RA. 70.

3^h 12'. Rechter Thoracikus longus R.A. 60.

3^h 15'. Rechter Ischiadikus R.A. 70.

3^h 38'. 0,0019 g Tetrodontoxin (0,1%ig) in die linke Ohrvene. Während der Injektion schon Atemnot und Intätigkeittreten der akzessorischen Atemmuskeln.

3^h 40'. Zwerchfellbewegung sistiert, künstliche Respiration eingeleitet.

3^h 42'. Rechter Phrenikus R.A. 30 (—!). Bei Unterbrechung der künstlichen Atmung sieht man noch die schwache, rhythmische Arbeit der akzessorischen Atemmuskeln. Künstliche Atmung fortgesetzt.

3^h 45'. Totale Atemlähmung. Auch bei Aussetzen der künstlichen Respiration weder am Zwerchfell noch an den akzessorischen Atemmuskeln ein Zeichen von Tätigkeit, während der rechte Thoracikus longus und der N. ischiadicus ihre Erregbarkeit nicht verlieren. Daher ist nur der N. phrenicus und das Atemzentrum gelähmt.

3^h 46'. Rechter Thoracikus longus R.A. 55, deutlich.

3^h 49'. Linker Thoracikus longus R.A. 50, deutlich (eben frei präpariert).

3^h 50'. Rechter Ischiadikus R.A. 70.

4^h 02'. Keine Bewegung mehr auf mechanischen Reiz.

4^h 04'. Rechter Thoracikus longus R.A. 20 (—!).

4^h 05'. Linker Thoracikus longus R.A. 20 (—!).

4^h 06'. Rechter Ischiadikus R.A. 20 (—!).

4^h 08'. Linker Ischiadikus R.A. 20 (—!), eben frei präpariert.

4^h 09′. Die Muskeln der Beine reagieren deutlich auf direkten Reiz bei R.A. 40.

4^h 10′. Brust geöffnet, Herz sehr schwach pulsierend.

(Versuch beendet.)

Unsere Vermutung, daß die Ursache für die Verschiedenheit des Resultats bei verschiedener Applikationsweise die Konzentration des Giftes und die Geschwindigkeit seiner Resorption darstelle, wird durch die folgenden Versuche bestätigt, in denen konzentriertere Lösungen subkutan und eine sehr verdünnte Lösung des Tetrodontoxins intravenös angewendet wurden. Dabei sind die Resultate gegenüber den vorhergegangenen Versuchen verschieden, so daß bei subkutaner Injektion einer konzentrierten Lösung von 0,5—1,0% des Giftes die Erregbarkeit des N. phrenicus schon vor der Lähmung des Atemzentrums erloschen ist, während andererseits eine verdünnte Lösung von 0,014—0,017%, sehr langsam intravenös injiziert, zuerst Lähmung des Atemzentrums und erst später Lähmung des N. phrenicus hervorruft.

c) Versuche über die Lähmung des N. phrenicus bei subkutaner Injektion der konzentrierten Lösung.

Versuch 13.

Kaninchen, ♂, 1600 g Gewicht.

Vorbereitungen wie vorher, an der linken Carotis wird der Blutdruck registriert.

Zeit	Blutdruck (mm Hg)	
3^h 30′	96	—
3^h 31′	—	Rechter Phrenikus R.A. 60.
3^h 32′	—	Rechter Ischiadikus R.A. 70.
3^h 44′	96	0,005 g Tetrodontoxin (0,5%ig) subkutan.
3^h 54′	72	Atmung etwas langsam.
4^h 04′	38	—
4^h 08′	—	Rechter Phrenikus R.A. 45.
4^h 09′	—	Rechter Ischiadikus R.A. 65.
4^h 12′	30	Atmung langsam und dyspnoisch, akzessorische Atemmuskeln arbeiten angestrengt.
4^h 13′	26	Rechter Phrenikus R.A. 20 (—!). Zwerchfellatmung sistiert. Künstliche Atmung eingeleitet.
4^h 15′	26	Rechter Ischiadikus R.A. 60. Bei Unterbrechung der künstlichen Atmung sieht man die Arbeit der akzessorischen Atemmuskeln. Künstliche Respiration weiter fortgesetzt.

Zeit	Blutdruck (mm Hg)	
4^h 35′	—	Rechter Phrenikus R.A. 20 (—!). Rechter Ischiadikus R.A. 33 (+), deutlich.
4^h 38′	26	Totale Atemlähmung, auch beim Unterbrechen der künstlichen Respiration sieht man keine Bewegung des Zwerchfells und der akzessorischen Atemmuskeln.
4^h 39′	—	Rechter Ischiadikus R.A. 33 (+), deutlich.
4^h 45′	—	Herzstillstand.

d) Versuche über die Lähmung des Atemzentrums bei intravenöser Injektion der sehr verdünnten Lösung.

Versuch 14.

Kaninchen, ♂, 1700 g Gewicht.

Vorbereitungen wie vorher.

3^h 40′. Rechter Phrenikus R.A. 80.

8^h 41′. Linker Phrenikus R.A. 80.

3^h 43′. Rechter Thoracikus longus R.A. 80.

3^h 46′. Rechter Ischiadikus R.A. 75.

4^h 04′. 0,00125 g Tetrodontoxin (in 7,5 ccm physiologische Kochsalzlösung gelöst) in die linke Ohrvene sehr langsam injiziert. Gleich nach der Injektion wird die Atmung langsam und es treten die akzessorischen Atemmuskeln in Tätigkeit.

4^h 08′. Rechter Phrenikus R.A. 80.

4^h 09′. Linker Phrenikus R.A. 80.

4^h 12′. Rechter Thoracikus longus R.A. 80, Atmung dyspnoisch.

4^h 15′. Totaler Atemstillstand.

4^h 16′. Rechter Phrenikus R.A. 70 (+), deutlich.

4^h 17′. Linker Phrenikus R.A. 72 (+), deutlich.

4^h 18′. Rechter Thoracikus longus R.A. 70 (+), deutlich.

4^h 20′. Rechter Ischiadikus R.A. 75 (+), deutlich. Daher ist nur das Atemzentrum gelähmt. Künstliche Respiration eingeleitet. Herztätigkeit regelmäßig.

4^h 28′. Beim Unterbrechen der künstlichen Respiration tritt keine Bewegung des Zwerchfells und der akzessorischen Atemmuskeln auf, daher noch totaler Atemstillstand. Pupille verengt, Cornealreflex erloschen.

4^h 30′. Rechter Phrenikus R.A. 68.

4^h 32′. Rechter Thoracikus longus R.A. 70.

4^h 34′. Rechter Ischiadikus R.A. 85, Herz regelmäßig.

4^h 45′. Rechter Phrenikus R.A. 20 (—!).

4^h 46′. Rechter Thoracikus longus R.A. 20 (—!).

4^h 48′. Rechter Ischiadikus R.A. 20 (—!).

5^h 02′. Pupille sehr eng. Herz noch schwach pulsierend. Muskeln der Beine reagieren deutlich auf direkten Reiz bei R.A. 40.

(Versuch beendet.)

Bei den Versuchen von Hayashi und Muto ergab sich das Resultat, daß bei vollständigem Atemstillstand die motorischen Nerven, einschließlich N. phrenicus, gelähmt sind, und daher konnten sie keine Lähmung des Atemzentrums konstatieren. Wir können durch unsere Versuche nachweisen, daß dieses Resultat auch durch die von ihnen angewandte Applikationsweise des Giftes verursacht ist. Wenn man das Tier durch mehrmals wiederholte Injektionen langsam bis zum totalen Atemstillstand bringt, wie es Hayashi und Muto getan haben, so tritt ab und zu die Lähmung der peripheren motorischen Nerven fast gleichzeitig mit dem totalen Atemstillstand auf. Es kann sogar die Lähmung des N. ischiadicus etwas früher als der totale Atemstillstand zustande kommen. Nach diesem Befund läßt sich vermuten, daß bei der langsamen Resorption des Giftes die Lähmung des Atemzentrums etwas verspätet eintritt, und daß die Lähmung der peripheren motorischen Nerven verhältnismäßig mehr in den Vordergrund kommt. Infolgedessen wird oftmals die kurareartige Lähmung der motorischen Nerven fast gleichzeitig mit dem totalen Atemstillstand beobachtet.

Diese Vermutung wurde bei unseren folgenden Versuchen mit stomachaler und intraperitonealer Giftapplikation bestätigt, bei welcher die tödliche Dosis eine relativ größere ist.

e) Versuche über die Lähmung des Atemzentrums, N. phrenicus und der übrigen motorischen Nerven bei stomachaler und intraperitonealer Applikation.

Versuch 15 (intraperitoneale Injektion).

Kaninchen, ♀, 1720 g Gewicht.

Vorbereitung wie vorher.

4^h 00′. Rechter Phrenikus R.A. 70.

4^h 01′. Linker Phrenikus R.A. 65.

4^h 03′. Rechter Thoracikus longus R.A. 80.

4^h 05′. Rechter Ischiadikus R.A. 78.

4^h 09′. 0,004 g Tetrodontoxin (0,2 %ige Lösung) intraperitoneal injiziert.

4^h 50′. Atmung etwas verlangsamt.

4^h 56′. 0,004 g Tetrodontoxin 0,2 %ige Lösung) intraperitoneal injiziert.

5^h 10′. Atmung etwas verlangsamt, Atemfrequenz 100 pro Minuten. Darmperistaltik deutlich sichtbar.

5^h 12′. Rechter Phrenikus R.A. 72.

5^h 26′. Linker Phrenikus R.A. 50.

5 h 28′. Atmung deutlich verlangsamt und die akzessorischen Atemmuskeln treten in Tätigkeit. Atemfrequenz 30 pro Minute.

5 h 30′. Rechter Phrenikus R.A. 45.

5 h 31′. Linker Phrenikus R.A. 35 deutlich.

5 h 32′. Totaler Atemstillstand, ohne Konvulsion.

5 h 33′. Rechter Phrenikus R.A. 35, deutlich.

5 h 35′. Linker Phrenikus R.A. 15 (—!).

5 h 36′. Rechter Phrenikus R.A. 15 (—!).

5 h 37′. Rechter Thoracikus longus R.A. 70 (+).

5 h 38′. Rechter Ischiadikus R.A. 56 (+).

5 h 40′. Rechter Phrenikus R.A. 15 (—!).

5 h 41′. Linker Phrenikus R.A. 15 (—!).

5 h 43′. Rechter Thoracikus longus R.A. 57 (+).

5 h 45′. Rechter Ischiadikus R.A. 32 (+).

6 h 00′. Rechter Thoracikus longus R.A. 15 (—!). Rechter Ischiadikus R.A. 15 (—!).

6 h 02′. Herzstillstand, Muskeln der Beine noch erregbar.

Versuch 16 (stomachale Applikation).

Kaninchen, ♂, 1650 g Gewicht.

Vorbereitung wie vorher, Nélatonscher Katheter in den Ösophagus eingeführt.

12 h 40′. Rechter Phrenikus R.A. 60.

12 h 42′. Rechter Thoracikus longus R.A. 70.

12 h 43′. Rechter Ischiadikus R.A. 80.

12 h 45′. 0,05 g Tetrodontoxin (0,5 %ige Lösung) durch den Katheter in den Magen eingeführt.

1 h 50′. Atmung etwas verlangsamt, Atemfrequenz 400 pro Minute.

2 h 40′. Atemfrequenz 300 pro Minute.

3 h 20′. Atemfrequenz 150 pro Minute.

3 h 35′. Atemnot deutlich, die akzessorischen Atemmuskeln arbeiten angestrengt.

3 h 45′. Rechter Phrenikus R.A. 55.

3 h 46′. Rechter Thoracikus longus R.A. 43.

3 h 48′. Totaler Atemstillstand. Sofort künstliche Respiration eingeleitet.

3 h 50′. Rechter Phrenikus R.A. 30 (+), deutlich.

3 h 52′. Rechter Thoracikus longus R.A. 30 (+), deutlich. Daher hauptsächlich Lähmung des Atemzentrums.

3 h 55′. Rechter Phrenikus R.A. 15 (—!).

3 h 57′. Linker Phrenikus R.A. 15 (—!), eben frei präpariert.

3 h 59′. Rechter Thoracikus longus R.A. 15 (—!).

4 h 00′. Rechter Ischiadikus R.A. 15 (—!).

4 h 10′. Herz arbeitet schwach, aber regelmäßig, Muskeln der Beine reagieren gut auf direkten Reiz bei R.A. 40.

4 h 30′. Herzstillstand.

V. Über den Einfluß des Adrenalins gegen die Tetrodontoxinvergiftung.

Überblicken wir die einzelnen Vergiftungssymptome von Tetrodontoxin, so macht es den Eindruck, als ob sie entgegengesetzt der Adrenalinwirkung verlaufen würde (vgl. die Wirkung des Tetrodontoxins am Blutdruck, Atmung, Froschauge, Kaninchendarm, Temperatur, Sekretion usw.). Wir wurden dadurch veranlaßt, weitere Versuche anzustellen, nämlich ob das Adrenalin irgendeine antagonistische bzw. entgiftende Wirkung gegen das Tetrodontoxin besitzt.

a) Versuche an Mäusen.

Wir verwendeten in diesen Versuchen Mäuse. In der einen Gruppe wurde an zahlreichen Tieren das Tetrodontoxin in verschiedener Menge über die minimaltödliche Dosis hinaus subkutan injiziert. In der zweiten Gruppe wurde der Tetrodontoxininjektion eine Adrenalininjektion nachgeschickt. Alle Versuche wurden mit dem Handels-Adrenalin von Parke, Davis & Co. ausgeführt und den Tieren ungefähr 0,1—0,15 ccm der 5 fach verdünnten Lösung (0,02 %ig) subkutan injiziert.

Diese Versuche zeigten uns, daß die subkutane Adrenalininjektion die Vergiftungserscheinungen von Tetrodontoxin deutlich vermindert, und daß sich infolgedessen das Tier selbst von einer 3 fach tödlichen Giftdosis vollständig erholen kann.

Wir haben weiter in anderen Versuchsreihen eine gemischte Lösung von Adrenalin und einem Hypophysisextraktpräparat gebraucht (Pituitrin oder Pituglandol). Bei dem Zusammenwirken dieser beiden Substanzen fällt der Entgiftungserfolg gegen Tetrodontoxin um so viel stärker aus, daß das Tier zuweilen eine ungefähr 4 fach tödliche Giftmenge erträgt.

Ganz gleichartige Versuche haben wir mit den anderen Herzmitteln an Stelle des Adrenalins ausgeführt. Aber wir konnten dabei mit Coffein (1 %ige Lösung) oder Kampfer (2 %iges Öl) keinen ähnlichen Erfolg bei der Bekämpfung der Tetrodontoxinvergiftung erzielen. Nur Digalen zeigte einen kleinen Erfolg. Daher scheint es uns, daß die ausgezeichnete Entgiftungswirkung des Adrenalins gegen Tetrodontoxin nicht allein auf der kardiotonischen Wirkung beruht, sondern in irgendeiner spezifischen Wirkung begründet ist. Um die Resultate der Versuchsreihe besser überblicken zu können, sind die Ergebnisse in folgender Tabelle übersichtlich geordnet.

Menge des Tetrodontoxins pro 10 g Körpergewicht in mg	Tetrodontoxininjektion	Digalen (0,05 ccm) gleich nach Tetrodontoxininjektion	Adrenalin (0,02—0,03 ccm) gleich nach Tetrodontoxininjektion	Adrenalin mit Hypophysenextrakt gleich nach Tetrodontoxininjektion
0,015	— — — — — —			
0,02	+ — + + +	— — — — — —		
0,025	+ + + + +	+ — — — — —		
0,03	+ + + + +	+ — + + +	— — —	
0,04	+ + +	+ + + + +	— — — — — —	— —
0,05	+ +	+ + +	+ — — + +	— — — — — —
0,06	+ +	+	+ — + + +	— — — — +
0,07			+ — + + +	+ — — + +
0,08			+ + + + +	+ — + + +

+ — — — — Tod. — — — — — — Erholung.

b) Versuche an Kaninchen.

Bei Kaninchen wurde die unverdünnte Adrenalinlösung (0,1 %ig) 0,2—0,3 ccm ohne oder mit etwa 0,1—0,15 ccm Pituitrin subkutan injiziert. Wenn die minimaltödliche Dosis (1,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht) des Tetrodontoxins kurz vor der Adrenalin- oder Adrenalin-Pituitrininjektion subkutan beigebracht wird, erholt sich das Tier nach kurzer Zeit ohne besondere Vergiftungssymptome, außer daß Bewegungsmangel und eine leichte Atemverlangsamung eintritt. Eine solche nachfolgende Adrenalininjektion läßt die Atmungsstörung und die Blutdrucksenkung selbst bei einer Vergiftung von 2,6 mg Tetrodontoxin pro Kilogramm Körpergewicht nicht so deutlich eintreten, und nach einigen Stunden stellt sich vollständige Erholung ein. Hingegen ruft eine Tetrodontoxinvergiftung von 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht ohne nachfolgende Adrenalin- oder Adrenalin-Pituitrininjektion schon nach einer halben Stunde einen totalen Atemstillstand hervor, wie aus Versuch 9 zu ersehen ist. Als Beispiel möge folgendes Versuchsprotokoll dienen (s. Versuch 17).

Wir erkannten durch ähnliche Blutdruckversuche, daß bei Tetrodontoxinvergiftung immer die Atemlähmung mit der Blutdrucksenkung parallel verläuft, und daß die Adrenalininjektion selbst bei einer Tetrodontoxinvergiftung mit 2,7facher tödlicher Dosis die Blutdrucksenkung und Atemlähmung deutlich später auftreten läßt, und daß bis zum Eintritt des Todes viel längere Zeit verstreicht, als bei

Versuch 17.

Kaninchen, ♀, 1450 g Gewicht.

Die Vorbereitungen wie bei Versuch 13, an der linken Carotis Blutdruck registriert.

Zeit	Blutdruck (mm Hg)	Bemerkungen
11^h 20′	102	—
11^h 21′	—	Rechter Phrenikus R.A. 60.
11^h 25′	—	Rechter Ischiadikus R.A. 70.
11^h 47′	100	—
11^h 51′	—	1,5 ccm Tetrodontoxinlösung (0,25%ig) 2,6 mg pro Kilogramm Körpergewicht subkutan injiziert.
11^h 56′	—	0,3 ccm Adrenalin und 0,15 ccm Pituitrin subkutan.
12^h 30′	93	Atmung etwas verlangsamt.
12^h 50′	92	—
1^h 45′	82	—
2^h 00′	88	—
2^h 27′	100	Blutdruck wieder normal.
2^h 45′	—	Rechter Phrenikus R.A. 50, deutlich.
2^h 47′	—	Rechter Thoracikus longus R.A. 55, deutlich.
2^h 48′	—	Rechter Ischiadikus R.A. 57.
2^h 54′	102	—
2^h 55′	—	1,5 ccm Tetrodontoxinlösung (0,25 %ig) subkutan (ohne nachfolgende Adrenalininjektion).
3^h 00′	89	—
3^h 05′	45	—
3^h 14′	35	Atemnot deutlich, deutliches Arbeiten der akzessorischen Atemmuskeln.
3^h 22′	—	Rechter Phrenikus R.A. 50, deutlich.
3^h 24′	26	Totaler Atemstillstand! Künstliche Respiration eingeleitet.
3^h 25′	—	Rechter Phrenikus R.A. 35.
3^h 26′	—	Rechter Thoracikus longus R.A. 36.
3^h 30′	—	Rechter Ischiadikus R.A. 40.
3^h 38′	—	Fast vollständiger Herzstillstand!
3^h 39′	—	Rechter Phrenikus R.A. 35.
3^h 40′	—	Rechter Thoracikus longus R.A. 35.
3^h 41′	—	Rechter Ischiadikus R.A. 40.
3^h 43′	—	Auf elektrischen Reiz bei R.A. 20 reagiert der rechte Halssympathikus mit deutlicher Pupillenerweiterung.

Kontrolltieren. Am Ende einer Tetrodontoxinvergiftung, bei welcher der Blutdruck fast bis zum Nullpunkt abgesunken ist, kann die Adrenalininjektion wieder deutliche Blutdrucksteigerung hervorrufen, während durch die anderen Herzmittel ein ähnlicher Erfolg nicht erzielt wird. Außerdem haben wir festgestellt, daß am Ende der

Tetrodontoxinvergiftung der hemmende Einfluß des Vagus auf das Herz fast vernichtet ist, wie Takahashi und Droko es in ihren Versuchen mit Roggenextrakt beschrieben haben.

Zusammenfassung.

1. Die von uns beobachteten allgemeinen Vergiftungserscheinungen mit Tetrodontoxin stimmen mit den durch frühere Autoren, die mit Dekokten oder wässerigen Extrakten des Roggens von giftigen Igelfischen (Fugu) gearbeitet hatten, ganz überein. Hauptsächlich bestehen sie in allgemeinen Lähmungserscheinungen, wie Atemstörungen und Blutdrucksenkung, die von der Lähmung der Zentren in der Medulla oblongata verursacht sind. Aber je nach der Art des Versuchstieres und der Applikationsweise des Giftes sind die allgemeinen Symptome sowie die letale Dosis ziemlich verschieden.

2. Am Zentralnervensystem des Frosches wird zuerst das Gehirn, später das Rückenmark gelähmt.

3. Die kurareartige Lähmung der motorischen Nerven tritt im allgemeinen vor der Lähmung des Rückenmarkes ein. Aber bei Applikation größerer Giftgaben können beide fast gleichzeitig gelähmt werden. Bei kleinerer Giftgabe geht beim Frosch die Lähmung der motorischen Nerven allmählich vollständig zurück, und zwar bevor es noch zur Rückenmarkslähmung gekommen ist.

4. Das Tetrodontoxin wirkt auf die sensiblen Nerven ähnlich wie Kokain anästhesierend ein.

5. Bei der Tetrodontoxinvergiftung sieht man beim Frosch immer deutliche Pupillenverengerung, die zentralen Ursprunges ist.

6. Die kurareartige Lähmung tritt beim Warmblüter immer früher am N. phrenicus als an den übrigen motorischen Nerven ein. Das Erscheinen der Lähmung der letzteren ist nach der Konzentration und der Applikationsweise der Giftlösung etwas verschieden. Wenn das Gift schneller resorbiert wird, so tritt außer am N. phrenicus an den übrigen motorischen Nerven keine kurareartige Lähmung vor dem Atemstillstand ein, während bei der langsam verlaufenden Vergiftung die Lähmung sämtlicher motorischer Nerven vor dem Herzstillstand, ja sogar vor dem Atemstillstand eintreten kann.

7. Das Tetrodontoxin setzt die durch den Gehirnstich erzeugte nervöse Temperatursteigerung prompt herab und zeigt in der Fieberkurve einen scharfen Einschnitt, wie ihn Antipyrin, Morphin usw. hervorrufen.

8. Hinsichtlich der Ursache der Respirationslähmung ergeben unsere Versuche, entgegen den früheren Ansichten, daß sie sowohl

durch zentrale als auch durch periphere Lähmung bedingt sein muß. Welche von beiden in den Vordergrund tritt, ist von der Applikationsweise und der Konzentration des Giftes bzw. der Geschwindigkeit seiner Resorption abhängig, wie folgt.

a) Bei subkutaner Injektion der 0,1—0,2%igen Tetrodontoxinlösung ist die totale Atemlähmung zentral bedingt, indem dabei die die wichtigen Atemmuskeln innervierenden Nerven und die N. phrenici keine Verminderung der elektrischen Erregbarkeit zeigen. Hingegen ist bei intravenöser Injektion der Atemstillstand immer zuerst durch Phrenikuslähmung verursacht, während dabei die akzessorischen Atemmuskeln nicht gelähmt sind und unvollständige Atembewegungen ausführen.

b) Wenn das Gift, bis zu einer 0,014—0,017%igen Lösung verdünnt, langsam intravenös injiziert wird, so kommt der totale Atemstillstand durch die Lähmung des Atemzentrums zustande und ist dabei die Erregbarkeit der Nerven der akzessorischen Atemmuskeln und des Zwerchfelles gut erhalten. Verwendet man das Tetrodontoxin in 0,5%iger (konzentrierter) Lösung, so wird auch bei subkutaner Applikation die Atmung zuerst durch Phrenikuslähmung aufgehoben, während dabei das Atemzentrum nicht vollständig gelähmt ist.

c) Bei stomachaler Applikation treten die Vergiftungserscheinungen im allgemeinen bedeutend später auf, und die Atmung hört hauptsächlich infolge zentraler Lähmung auf. Bald folgt aber die Lähmung der N. phrenici und der übrigen motorischen Nerven nach, und es kann sogar die Lähmung der letzteren mit der Lähmung des Atemzentrums fast gleichzeitig auftreten.

9. Durch Adrenalin oder Adrenalin-Hypophysisextraktinjektion werden die allgemeinen Vergiftungserscheinungen, besonders die Atemstörungen und die Blutdrucksenkung, nach Tetrodontoxin so bedeutend gemildert, daß der Tod des Versuchstieres oftmals ausbleibt, auch wenn es mit einer 2—3fachen tödlichen Dosis vergiftet wurde. Diese eigentümliche Entgiftungswirkung des Adrenalins fällt, wenn gleichzeitig eine kleine Menge von Hypophysisextrakt mitwirkt, noch stärker aus. In Kontrollversuchen mit den anderen Herzmitteln ergibt sich kein ähnlicher günstiger Erfolg.

10. Durch diese experimentellen Tatsachen wurden wir angeregt, praktisch bei der Igelfischvergiftung (japanisch Fugu) — bzw. Tetrodontoxinvergiftung Adrenalininjektionen, besonders zusammen mit Hypophysisextrakt zu empfehlen, da bis jetzt bei schweren Fällen die Therapie außer künstlicher Respiration und Faradisation des Phrenikus machtlos geblieben ist.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.



Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig

Lehrbuch der Chirurgie von Prof. Dr. **C. Garrè**, Bonn und Prof. Dr. **A. Borchard**, Berlin-Charlottenburg. Mit 564 teils farbigen Abbildungen im Text. Dritte, neubearbeitete Auflage. 1921.
Preis brosch. M. 180.—, geb. M. 230.—

Im Verlauf von $1^1/_2$ Jahr erscheint bereits die dritte Auflage dieses von der Kritik allgemein vorzüglich besprochenen Lehrbuches. Im Hinblick auf die sorgfältige und gleichmäßige Durcharbeitung des ganzen Stoffes, der Übersichtlichkeit und der glänzenden, dabei originellen und reichen Illustrierung findet sich unter allen deutschen Lehrbüchern der Chirurgie und sehr vielen fremdsprachigen nichts Gleiches.

Diagnostik und Therapie der Knochen- und Gelenktuberkulose mit besonderer Berücksichtigung der Theorie und Praxis der Sonnenbehandlung von Dr. med. Eugen Kisch, Prvatdozent der Chirugie an der Friedrich-Wilhelm-Universät, Berlin. Leitender Arzt der Heilanstalt für äußere Tuberkulose in Hohenlychen. Mit einem Vorwort von Professor August Bier. Mit 6 Tafeln und 361 Abbildungen und Kurven im Text. 1921.
Preis brosch. M. 180.—, geb. M. 220.—

In dem allgemeinen Teil dieses Buches wird der Versuch gemacht, die Wirkung der Sonnenstrahlen auf Grund zahlreicher Experimente darzulegen und die kombinierte Sonnen-, Stauungs- und Jodbehandlung zu begründen. In einem besonderen ausführlichen Kapitel werden die Anforderungen, die man an einen der Sonnenwirkung möglichst nahekommenden künstlichen Bestrahlungsapparat für Behandlung der Knochen- Gelenktuberkulosen stellen muß, auseinandergesetzt.

Im speziellen Teil des Buches werden die verschiedenen Lokalisationen die Tuberkulose, nach Knochen und Gelenken eingeteilt, kapitelweise besprochen. Hierbei wird zum besseren Verständnis regelmäßig die pathologische Anatomie vorausgeschickt. Neben der klinischen Diagnose und Differentialdiagnose nimmt einen ebenso breiten Raum die röntgenologische Diagnose und Differentialdiagnose ein. Über 200 Röntgenbilder stellen nicht nur die verschiedensten Stadien der Tuberkulose, sondern auch in jedem Kapitel die differentialdiagnostisch in Betracht. kommenden Erkrankungen (Gonorrhoe, Lues, Sarkom, Arthritis deformas und Osteomyelitis dar

---

Pathologische Physiologie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte von Prof. Dr. **Ludolf Krehl**, Heidelberg. 11., vollständig umgearb. Auflage. 1921. Preis brosch. M. 150.—, geb. M. 180.—

Der Leser steht staunend vor der Bewältigung eines solchen Riesenstoffes, dessen andauernden Änderungen und Ergänzungen der Verfasser mit steter eigener Mitarbeit folgt.

Lehrbuch der Botanik für Mediziner von Prof. Dr. **Ernst Küster**, Gießen. Mit einem Vorwort von Dr. Paul Krause, Bonn. Mit 280 meist farbigen Abbildungen im Text. 1920.
Preis brosch. M. 150.—, geb. M. 200.—

Eine seit vielen Jahren eingehende Beschäftigung mit den Verbesserungsvorschlägen des medizinischen Universitätsunterrichts hat die Überzeugung gefestigt, daß die einzelnen Fachvertreter auf die Bedürfnisse des Mediziners größere Rücksicht zu nehmen haben Nur dadurch ist eine Vertiefung der Kenntnisse für die medizinische Ausbildung zu erreichen. Die Forderung der meisten medizinischen Fakultäten, das besondere Vorlesungen in Chemie, Physik, Zoologie und Botanik für Mediziner seitens der Fachvertreter gelesen werden, ist hieraus hervorgegangen. Unter diesem Gesichtspunkte ist das vorliegende Werk entstanden. Der Student wird aus der Darstellung der Pflanzenphysiologie, der Pflanzenchemie und der Pflanzenpathologie für das Studium der menschlichen Physiologie und Pathologie viel lernen. — Die glänzende Ausstattung des Buches — sämtliche Abbildungen sind neue, von Künstlerhand angefertigte Originale — dürfte dieses Werk in den Vordergrund seiner Konkurrenzwerke stellen.

Bei Lieferungen nach dem Ausland erhöhen sich die Preise um die durch die Verkaufsordnung für Auslandlieferungen festgesetzten Zuschläge.

93. Band — 4./6. Heft

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN und **Dr. W. STRAUB**

PROF. EMER. DER INNEREN MEDIZIN IN BADEN-BADEN

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN FREIBURG I. BR.

93. Band 4./6. Heft

Mit 21 Kurven im Text



LEIPZIG
VERLAG VON F.C.W.VOGEL
1922

Zur Beachtung! Im Interesse einer normalen Preisgestaltung bei der Herstellung und dem Vertrieb des Archivs müssen Redaktion und Verlag auf knappe textliche Darstellung dringen. Zur Vermeidung besonderer Kosten für den Autor wird gebeten, die Anzahl der gewünschten Textabbildungen auf das Nötigste zu beschränken und für reproduktionsfertigen Zustand der Bildvorlagen Sorge zu tragen. Besondere Wünsche nach Zahl und Art der Abbildungen bedürfen einer Vereinbarung mit dem geschäftsführenden Redakteur.

Die Herren Mitarbeiter erhalten von ihren Arbeiten 60 Separatabdrücke gratis, weitere gewünschte zum Selbstkostenpreis.

Der geschäftsführende Redakteur ist vom 93.—95. Band Herr Geheimrat Professor Dr. Straub, Direktor des Pharmakologischen Instituts in Freiburg i. Br.

Ausgegeben am 23. Juni 1922

INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen sechs einen Band bilden. Preis dieses Bandes M. 150.—.

Alleinige Inseraten-Annahme durch die Annoncen-Expedition von **Gelsdorf & Pusch, Berlin-Zehlendorf-Mitte,** Georgstraße 3.

Verantwortlicher Herausgeber: Professor Dr. W. Straub, Freiburg i. Br.

Unter-
Kor-
s der
Unter-

